

COVID-19 и сердечно-сосудистая система: значение для оценки рисков, диагностики и варианты лечения.



Tomasz J. Guzik^{1,2*}, Saidi A. Mohiddin^{3,4}, Anthony Dimarco³, Vimal Patel³, Kostas Savvatis³, Federica M. Marelli-Berg⁴, Meena S. Madhur⁵, Maciej Tomaszewski⁶, Pasquale Maffia^{7,8}, Fulvio D'Acquisto⁹, Stuart A. Nicklin¹⁰, Ali J. Marian¹⁰, Ryszard Nosalski^{1,2}, Eleanor C. Murray¹⁰, Bartłomiej Guzik¹¹, Colin Berry¹, Rhian M. Touyz¹, Reinhold Kreutz¹², Dao Wen Wang¹³, David Bhella¹⁴, Orlando Sagliocco¹⁵, Filippo Crea¹⁶, Emma C. Thomson^{7,14,17}, and Iain B. McInnes⁷

¹Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ²Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Collegium Medicum, Kraków, Poland; ³Barts Heart Center, St Bartholomew's NHS Trust, London, UK; ⁴William Harvey Institute Queen Mary University of London, London, UK; ⁵Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ⁶Division of Cardiovascular Sciences, School of Medical Sciences, University of Manchester, Manchester, UK; ⁷Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ⁸Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Naples, Italy; ⁹Department of Life Science, University of Roehampton, London, UK; ¹⁰Department of Medicine, Center for Cardiovascular Genetics, Institute of Molecular Medicine, University of Texas Health Sciences Center at Houston, Houston, TX, USA; ¹¹Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Interventional Cardiology, John Paul II Hospital, Kraków, Poland; ¹²Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Germany; ¹³Division of Cardiology and Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ¹⁴MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research, University of Glasgow, UK; ¹⁵Emergency Department, Intensive Care Unit, ASST Bergamo Est Bolognini Hospital Bergamo, Italy; ¹⁶Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences, Catholic University of the Sacred Heart, Largo A. Gemelli, 8, 00168 Rome, Italy; and ¹⁷Department of Infectious Diseases, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, UK

Received 5 April 2020; revised 11 April 2020; editorial decision 12 April 2020; accepted 14 April 2020

Эта рукопись была независимо обработана Заместителем Редактора Профессором Charalambos Antonaides

Абстракт (Аннотация)

Вспышка новой коронавирусной болезни (COVID-19), вызываемой SARS-Cov-2, представляет собой величайший вызов медицинскому миру последнего десятилетия. Нами представлен всесторонний обзор особенностей течения, механических аспектов и сопутствующей патологии COVID-19 для будущих терапевтов. Несмотря на то, что COVID-19 в первую очередь поражает легкие, вызывая интерстициальный пневмонит и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), он также может поражать многие органы и систему, особенно сердечно-сосудистую. Риск развития тяжелой инфекции и увеличение летальности напрямую связано с возрастом и мужским полом. Уровень летальности повышается при наличии сопутствующих заболеваний: поражение сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, диабет, хроническая болезнь легких, онкологические заболевания. Наиболее частые осложнения включают в себя: аритмию (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), повреждение сердца [повышенные уровни высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI) и креатинкиназы (СК)], фульминантный миокардит, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Механически, SARS-Cov-2, после протеолитического расщепления его S-протеина сериновой протеазой, связывается с трансмембранным ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) –

гомологичен АПФ – для проникновения в пневмоциты 2 типа, макрофаги, периваскулярные перициты и кардиомиоциты. Это может приводить к повреждению и дисфункции миокарда, дисфункции эндотелия, микрососудистой дисфункции, нестабильности бляшки и инфаркту миокарда (ИМ). В то время как АПФ 2 является обязательным для вирусной инвазии, нет доказательств, что ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) ухудшают прогноз заболевания. Следовательно, пациенты не должны переставать принимать их. Более того, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) могут положительно влиять на течение COVID-19. Начальные иммунный и воспалительный ответы стимулируют тяжелый цитокиновый шторм [интерлейкин (IL)-6, IL-7, IL-22, IL-17 и проч.] во время быстрого прогрессирования COVID-19. Ранняя оценка и динамическое наблюдение сердечной недостаточности (сTnI и NT-proBNP) и коагуляции (Д-димер) после госпитализации может идентифицировать пациентов с повреждением сердца и спрогнозировать осложнения COVID-19. Превентивные меры (социальное дистанцирование и социальная изоляция) также повышают сердечно-сосудистый риск. Обсуждаются сердечно-сосудистые аспекты используемой в настоящее время терапии, включая ремдесивир, хлорохин, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, рибавирин, интерфероны и лопинавир/ритонавир, также как и экспериментальная терапия, такая как человеческим рекомбинантным ACE2 (rhACE2).

Ключевые слова COVID-19 • Сердечный • Сосудистый • Микрососудистый • Эндотелий • ACE2 • Миокардит • Вирус • Острый коронарный синдром • Инфаркт миокарда

Введение

Впервые о вспышке новой коронавирусной инфекции было сообщено 8 декабря 2019г в провинции Хубэй в Китае, 11 марта 2020г Всемирной Организацией Здравоохранения была охарактеризована как пандемическая. Эта болезнь, распознанная доктором Zhang Jixian из Провинциальной Больницы Объединенной Китайской и Западной Медицины в Хубэе как инфекция с новым бета-коронавирусом, экспоненциально распространяется по всему миру. Эпицентр переместился из Китая в Европу в феврале-марте 2020г и, затем, в США в марте-апреле 2020г. Актуальные данные, отражающие информацию о международном числе случаев и летальных случаях предоставляется Коронавирусным Ресурсным Центром Университета Джона Хопкинса (<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>).^{1,2} Есть еще несколько других сетевых ресурсов, которые предоставляют информативные графики о распространении болезни и исходах. Пандемия COVID-

19 имеет множественные медицинские, физиологические и социо-экономические последствия. COVID-19 вероятно представляет собой величайшую угрозу, с которой сообщества столкнулись в 21 веке. Следовательно, понимание ее патофизиологии и клинических осложнений и развитие новых превентивных и терапевтических стратегий имеет первостепенное значение.

Опираясь на информацию из открытых баз данных, можно сказать, что риск инфицирования и летальности возрастает с увеличением возраста и демонстрирует половой диморфизм. Пожилые мужчины имеют наивысший риск как инфицирования, так и смерти.

Несмотря на тропность к легочной ткани, варжающуюся в развитии интерстициального пневмонита, в большинстве случаев тяжелого течения COVID-19 так же развивается полиорганная недостаточность. Сердечно-сосудистая система (СС) вероятно, так же имеет сложные взаимодействия с возбудителем COVID-19. Опубликованные доклады, *medRxiv*, *bioRxiv*, а так же личные наблюдения и опыт со-авторов детально показывают, что повреждение миокарда (манифестирующее как кардиальная боль в грудной клетке, острая сердечная недостаточность, сердечные аритмии и кардиальная смерть) встречается у 20-40% госпитализированных пациентов. Действительно, такие симптомы, как кардиальная боль и сердцебиение зачастую присутствуют у некоторых пациентов.³⁻⁶ Несмотря на то, что COVID-19 является не-дискриминирующим заболеванием – то есть может поражать и здоровых людей, и людей с сопутствующими заболеваниями - примерно половина из тех, кто поступил в больницы в провинции Хубэй с COVID-19 имели различные коморбидные состояния. Число пациентов с коморбидными состояниями возрастает примерно до 2/3 среди тех, кому понадобилась госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или среди тех, кто не выжил. Пациенты с предсуществующими СС-состояниями (в частности, артериальная гипертензия) имели наибольшую летальность (10,5%) от последующей инфекции.^{7,8} Не-СС-сопутствующие состояния (включая диабет, болезни легких и ожирение - последнее идентифицировано в текущих Итальянских и Нидерландских когортах), также являются серьезными факторами риска развития нежелательных клинических исходов. Также в недавнем анализе 5700 пациентов, госпитализированных с COVID-19 на территории города Нью-Йорк наиболее распространенными коморбидностями были: гипертензия (57%), ожирение (42%) и диабет (34%).¹⁶⁷ Эти аспекты подчеркивают важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении таких пациентов - включая кардиологическую оценку и терапию при лечении COVID-19 для снижения летальности. В этом кратком обзоре мы суммируем современные знания, доступные к настоящему моменту относительно COVID-19, фокусируясь на ключевых механических и клинических аспектах

Свойства SARS-CoV-2

Коронавирусы – это одноцепочечные плюс-нитевые РНК-вирусы, длиной от 26 до 32 килобаз (*прим.пер. – тысяча пар оснований*) из семейства *Coronaviridae*. Существует четыре рода в подсемействе *Orthocoronavirinae*, называемые альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. Из них, альфа- и бета-коронавирусы заражают млекопитающих, в то время как гамма- и дельта-коронавирусы заражают птиц. Существует семь коронавирусов, которые заражают человека: альфа-коронавирусы HCoV-NL63 и 229E, которые, как правило, вызывают легкое заболевание у человека; бета-коронавирусы: вирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), которые вызывают тяжелое респираторное заболевание; и OC43 и HKU1, которые вызывают легкое заболевание. Пример изображения бета-коронавируса с электронного микроскопа показан на *Рисунке 1*. COVID-19 вызывается новым бета-коронавирусом, вероятно происходящим от летучих мышей после мутации рецептор-связывающего домена (RBD) и приобретения сайта расщепления фуринпротеазы. ВОЗ он был назван как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).⁹

Связывание с рецептором коронавируса происходит благодаря белку (закодированному структурным белком S), который имеет две субъединицы. Субъединица S1 опосредует связывание и тримерная ножка S2 опосредует слияние с зараженной клеткой. Субъединица S1 разделена на два домена, домен N-терминала (S1-NTD) и домен C-терминала (S1-CTD). Эти области опосредуют связывание с различными клеточными рецепторами, содержащими карбогидраты или белки в их связывающих доменах. SARS-CoV и SARS-CoV-2 (и альфа-коронавирус HCoV-NL63) связываются через S1-CTD с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) (*Рисунок 2*).⁹ SARS-CoV-2 имеет большее сродство к ACE2, чем SARS-CoV и связывание вовлекает большее количество сайтов взаимодействия.^{10,11} Необходимым условием для связывания SARS-CoV-2 с ACE2 является расщепление S-протеина вируса трансмембранной серин-протеазой TMPRSS2¹² (*Рисунок 2*). Репликация совершается при помощи РНК-зависимой РНК-полимеразы и включает прерывистую трансмиссию субгеномной mРНК, которая кодирует шесть основных открытых рамок чтения, общих для всех коронавирусов и некоторые вспомогательные белки.

Важно, что трансмиссия SARS-CoV-2 происходит при более высокой базовой репродуктивной частоте ($R_0 = 2-2.5$), чем у SARS-CoV, который вызывал вспышку тяжелой респираторной инфекции в 2003г или выше, чем у гриппа.¹³ Это связано с большей вирусной нагрузкой у инфицированных людей (до миллиарда копий РНК

на миллилитр мокроты) и долгосрочную резистентность на зараженных поверхностях. SARS-CoV-2 более стабилен на пластике и нержавеющей стали, чем на меди и картоне и жизнеспособный вирус может быть обнаружен более, чем через 72 часа после нанесения на эти поверхности.¹⁴ Пациенты с тяжелым COVID-19 как правило имеют высокую вирусную нагрузку и длительный период распространения вируса. Эти находки предполагают, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 может быть полезным маркером для оценки тяжести заболевания и прогноза.¹⁵ В то же время, выраженное выделение нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 наблюдалось в течение 7 дней в легких случаях.¹⁵

Для лучшего понимания связи между сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и COVID-19 важно понимать лежащую в основе патобиологию коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 связывается с трансмембранным белком АПФ2 (гомолог АПФ) для входа в альвеолярные эпителиальные клетки II типа, макрофаги и другие типы клеток¹² (Рисунок 2). Процесс требует праймирования вирусного S-белка клеточной серин-протеазой TMPRSS2.¹² Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 требует ко-экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 и клетке того же типа, как протеолитическое расщепление вирусного S-белка необходимо для связывания вируса с АПФ2. Эксплуатация вирусом АПФ2 важно в прогнозировании потенциальной патологии, так как АПФ2 особенно высоко экспрессируется в перикардах, в дополнение к альвеолярным эпителиальным клеткам II типа, опираясь на изолированный атлас человеческого сердца.¹⁶ Высокая экспрессия АПФ2 в перикардах может вести к развитию микрососудистой дисфункции,¹⁷ объясняя большую склонность к острым коронарным синдромам (ОКС).⁵ Более того, экспрессия АПФ2 положительно активируется в пораженном сердце, что дает правдоподобное объяснение более высокой поражающей способности вируса и большей летальности у пациентов с сердечной недостаточностью.¹⁸ Более того, вход в клетку коронавирусов через АПФ2 имеет отношение к сосудистой нестабильности и гипотензии, так же как и к повышенной смертности среди инфицированных пациентов, которые имели ранее существовавшую гипертензию (хотя последняя ассоциируется так же с коморбидными пациентами старшего возраста). В дополнение к патогенности и контагиозности вируса, эти факты также имеют терапевтическое значение, такое как ингибирование клеточной серин-протеазы TMPRSS2 и плазма, содержащая блокирующие антитела против АПФ2 имеют потенциал блокирования входа вируса в клетку и, следовательно, могут предотвратить или смягчить течение COVID-19 (Рисунок 2). На мышинной модели ингибирование TMPRSS2 блокировало проникновение вируса в клетку и смягчало тяжесть коронавирусной инфекции с улучшением выживаемости.^{19,20} Были начаты два клинических исследования для тестирования эффективности ингибирования

TMPRSS2 камостат мезилатом для лечения пациентов с COVID-19 (NCT04321096 и NCT043389061).

Методологические аспекты текущих клинических данных по COVID-19

Наше понимание патомеханизмов COVID-19, естественного клинического течения и терапевтических возможностей продолжают развиваться. В данном обзоре мы собрали современную литературу об этой пандемии, существующую на данный момент, чтобы всесторонне осветить проблему, привлечь внимание многочисленные методологические аспекты в отношении дизайна исследования и сбора данных. Источниками, использованными для создания этого обзора явились оригинальные статьи, опубликованные в PubMed, размещенные на *medRxiv*, *bioRxiv* или *Chinaxiv* или перечислены в базах данных клинических исследований (ClinicalTrials.gov и EudraCT). В дополнение были использованы публичные базы данных, такие как Всемирная Организация Здравоохранения, Центро по Контролю за Заболеваниями (CDCs) и Коронавирусный Ресурсный Центр Университета Джона Хопкинса.

Ранние исследования пандемии могут быть подвержены от предвзятости включения. Предполагается, что базовая демография и преморбидный статус исследуемой группы населения будет отражать характеристики отдельных лиц, которые были подвержены заболеванию в начале вспышки. Кроме того, ожидается, что возможность и доступ к диагностическому тестированию, также как и высокий порог диагностического тестирования или стационарного лечения или целесообразность пребывания в отделениях интенсивной терапии из-за ограниченности ресурсов повлияли на характеристики исследуемых групп населения и клинические исходы заболевания. Например, в стационарах в начале пандемии в Китае ожидалось большое количество сотрудников здравоохранения и госпитализированных с COVID-19, а не на более поздней фазе пандемии.²¹ Демография пациентов в ранних исследованиях в Китае отличалась от демографии более поздних совместных исследований COVID-19 от Guan и соавт. в Китае²² (Таблица 1). К сожалению в исследовании Guan и соавт.²² не были широко представлены данные о поражении сердца.

Руководство²³ Национальной Комиссии по Здравоохранению Китайской Народной Республики (PRC) рекомендует использовать традиционную китайскую медицину наряду с тем, что считается общепринятыми вмешательствами. Опубликованные доклады не предоставляют деталей режимов традиционного лечения у пациентов с COVID-19. Следовательно, выбирались различные терапии и любые положительные/отрицательные последствия таких вмешательств, что, возможно, повлияло на исходы и могло внести дополнительные предубеждения.

Наконец, также трудно оценить истинные показатели распространенности, встречаемости, летальности и спектр клинического течения заболевания, поскольку у привитых людей заболевание может протекать бессимптомно, и, следовательно, такие пациенты не были тестированы на наличие COVID-19. Моделирование *in silico*, также как и некоторые первоначальные доклады из Исландии и Италии, предполагали, что вероятно существует асимптомная группа и, вероятно, доля ее может достигать 50% от инфицированных людей (DeCODE Genetics, Исландия). Эти данные имеют значительные последствия в установлении распространенности и предотвращении распространения болезни. Более того, некоторые доклады показывают до 80% от инфицированных имеют легкие симптомы и теоретически представляют группу, которая может не обращаться за медицинской помощью – они, следовательно, могут быть не тестированы или не способствовать установлению истинной распространенности заболевания и частоты летальных случаев (CFR). Во-вторых, практически все страны испытывают нехватку тест-систем, следовательно, тестирование лимитировано только отдельными группами лиц. Более того, некоторые смерти, вызванные SARS-CoV-2 не были отнесены к COVID-19, вследствие временного лага развития тяжелых осложнений, которые имеют тенденцию развиваться даже спустя 2-3 недели после первоначального инфицирования.⁸

Клиническое течение COVID-19

Инкубационный период от момента контакта до первых клинических проявлений обычно составляет 1-14 дней (но в некоторых случаях длится до 24 дней).²³ Медиана времени между зафиксированным контактом и первыми симптомами составляет 5,1 дня и среднее время – 6,1 дня.²⁴ После первоначальных симптомов длительность распространения вирусных нуклеиновых кислот находится в пределах от 8 до 34 дней (медиана – 20 дней) (Рисунок 3).

Главные клинические симптомы развиваются в течение 11,5 дней [95% доверительный интервал (CI) 8,2-15,6 дней] и включают лихорадку, сухой кашель, усталость, агевзию, аносмию и головную боль.²⁴ Также сообщалось о других неспецифических симптомах, которые включают заложенность носа, ринорею, боли в горле, миалгии, плохой аппетит и диарею.²¹ Лихорадка и кашель обычно появляются одновременно вслед за одышкой и тяжелой усталостью, которые появляются в пределах 6-7⁶ дня и связаны с развитием тяжелой двухсторонней (и, время от времени, односторонней) пневмонии (Рисунок 4).

Наиболее частые рентгенологические находки включают в себя множественные неоднородные участки затемнения и интерстициальные изменения при средней тяжести заболевания; консолидацию, в виде матового стекла в 56,4% случаев²² и

единичные плевральные наложения в тяжелых случаях.²³ В таких тяжелых случаях были описаны пневмомедиастинум и пневмоторакс.^{25,26}

Патологоанатомическое исследование легких умерших пациентов показало блокаду бронхов и бронхиол большим количеством пробок из мокроты и поврежденных бронхиальных эпителиальных клеток.²³ В альвеолярных перегородках присутствуют лимфоцитарные и мононуклеарные клеточные инфильтраты. Фибриновый экссудат с высоким содержанием гиалиновых мембран заполняет альвеолы. Видны гигантские полинуклеарные клетки. Наблюдается заметная пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа. Такие серьезные проявления появляются только у части пациентов. Опубликованное 28 января 2020г недавнее исследование случаев COVID-19 в Китае показало, что тяжелое заболевание может возникнуть в 16% случаев²², приводя к общей частоте летальности в 1,4% от общего числа зарегистрированных случаев²² до 4,61% в докладах ВОЗ (по состоянию на 28 марта 2020г). В некоторых географических зонах по необъяснимым причинам летальность может быть выше (текущие оценки – 11,9% в Италии, 9,0% в Испании и 7,9% в Великобритании согласно данным Коронавирусного Ресурсного Центра Университета Джона Хопкинса по состоянию на 2 апреля 2020г²). Тем не менее важно отметить, что особое внимание должно быть уделено подсчету частоты летальности, основанной на доступных на настоящий момент данных, поскольку они могут быть переоценены в связи с недостаточностью тестирования сообщества или недооценены, вследствие большого временного лага между положительным тестом и смертью или факта большой разницы в приписывании COVID-связанной летальности («смерть с» против «смерть от», а также как различия в проведении посмертного тестирования). Потенциальным источником различий также считались ограничения систем здравоохранения, переполненных волной пациентов, нуждающихся в инвазивной вентиляции легких. И наконец, эти различия могут исходить из структуры популяции, так итальянские пациенты были старше, чем сообщенный средний возраст пациентов китайских пациентов.

Типичное течение заболевания суммировано на *Рисунке 3*. Заметна гетерогенность ответов между конкретными пациентами. Это указывает на то, что, к сожалению COVID-19 не может рассматриваться с точки зрения одного фенотипа заболевания. Наиболее вероятно, что остающиеся на сегодняшний день неизвестными характеристики носителя способствуют прогрессированию заболевания с рядом различных проявлений, например, легкая, тяжелая полиорганная недостаточность и цитокиновый шторм.

В то время как клинические симптомы заболевания преимущественно респираторные и связаны с тяжелой пневмонией, обычным явлением остается как

прямое, так и не прямое вовлечение других органов с особенным поражением сердечно-сосудистой системы. Более того, существующие ранее состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышают риск тяжелых исходов инфекции.

Сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с плохими исходами COVID-19

Ряд ключевых сопутствующих заболеваний связан с наихудшими клиническими исходами у пациентов с COVID-19 (Таблица 1). Связь с возрастом по всей видимости доминирует в этих взаимоотношениях²² и может влиять на фактическую важность других факторов, о которых докладывается в одномерных анализах. Старшие пациенты (средний возраст 63 года; диапазон 53-71) более подвержены комбинированной конечной точке пребывания в ОИТ, механической вентиляции или смерти в сравнении с более молодыми пациентами (средний возраст 46 лет, диапазон 35-57)²² (Таблица 1). Очевидно, что мужчины более склонны к осложнениям, связанным с COVID-19, составляя от 50% до 82% госпитализированных пациентов в четырех публикациях, которые представили эти данные (Таблица 1) и в последнем отчете из Италии.²⁷

Таблица 1 суммирует ключевые сопутствующие заболевания, определенные большими исследованиями из Китая, показывая, что присутствие ранее существовавших заболеваний повышает тяжесть госпитального лечения COVID-19. Примечательно, что имеется большая гетерогенность отчетности: в некоторых исследованиях сравниваются умершие с выжившими, в других – случаи лечения в ОИТ со случаями лечения вне ОИТ (Таблица 1). Тем не менее, независимо от подхода, ранее существовавшие сердечно-сосудистые состояния кажутся особенно важными предикторами тяжести COVID-19.

Эпидемиологическая Команда Быстрого Реагирования Новой Коронавирусной Пневмонии недавно проанализировала все случаи COVID-19 о которых было сообщено в Китайской Информационной Системе Инфекционных Заболеваний по состоянию на 11 февраля 2020г.⁷ Исследователи обнаружили, что частота летальности для пациентов без коморбидных состояний была ~0,9%, в то время как CFR была намного выше среди пациентов с коморбидными состояниями. Она включала летальность в 10,5% для пациентов с ССЗ, 7,3% для пациентов с диабетом, 6% для людей с гипертензией, 6,3% для людей с хроническими болезнями легких и 6,0% для людей со злокачественными новообразованиями.²⁸⁻³⁰ У пациентов возрастом ≥ 80 лет летальность составила 14,8%.^{7,30} Интересно также, что Итальянские и Нидерландские когорты сообщали о большей тяжести у более молодых людей с ожирением. Тяжелые случаи насчитывали до 13,8% и критические

случаи насчитывали до 4,7% от всех случаев. По важности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) влияют на частоту летальности в большей степени, чем присутствие ранее существовавшей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), чего не было при SARS.⁷

Эти наблюдения подтверждены недавним мета-анализом, основанным в значительной степени на этих исследованиях и дополнительном наборе данных о 44672 пациентах, о которых сообщил Китайский CDC.²⁸ Сообщается, что в этой большой выборке ССЗ было выявлено в общей популяции у 4,2% пациентов, а среди умерших пациентов ССЗ присутствовали в 22,7%.²⁸ Таким образом, предполагается, что коморбидные состояния связаны с более высокой частотой госпитализации пациентов с COVID-19, но любые эффекты, которые коморбидные состояния оказывают на восприимчивость к инфекции остаются предположительными, соответственно опубликованные частоты этих коморбидных состояний в Китае включены в *Таблицу 1*. Удивительно, но давность курения и хронических болезней легких, по всей видимости, являются гораздо менее мощным детерминантом тяжести у госпитализированных пациентов, чем давность ССЗ. Любопытно, что распространенность курения среди госпитализированных пациентов с COVID-19 значительно ниже, чем можно ожидать, учитывая предполагаемую распространенность среди населения и первичной респираторной инфекции.

COVID-19 и гипертензия

Не ясно, является ли гипертензия фактором риска восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 – доступные данные показывают частоту распространенности в 15-40%, в основном в соответствии с частотами высокого артериального давления в общей популяции (~30%).^{22,31} На первый взгляд, гипертензия более распространена среди субъектов с более тяжелым течением заболевания. В недавнем анализе из Китая она присутствовала у 13,4% субъектов с нетяжелой течением COVID-19 и у 23,7% субъектов с тяжелым течением. Это исследование также включало комплексный исход, который также был связан с более высокой распространенностью гипертензии у людей с плохим комплексным исходом (35,8% против 13,7%). В группе из 44672 пациентов, о которых сообщил Китайский CDC²⁸ распространенность гипертензии сообщалась на уровне 12,8% среди всей группы пациентов и на уровне 39,7% среди умерших пациентов.²⁸ Сообщалось, что гипертензия увеличивает отношение шансов смерти у пациентов с COVID-19 на 3,05 (95% интервал достоверности 1,57-5,92)³². Однако, эти связи могут быть в значительной степени разрушены более высокой распространенностью гипертензии у пожилых людей, так как пожилые люди имеют значительно худшие исходы, более

тяжелое течение болезни и большую частоту летальности, чем более молодые пациенты.²² Следовательно, в итоге, в то время как гипертензия кажется связанной с более тяжелой болезнью, большим риском острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повышенной летальностью в нескорректированных анализах, нет сильных доказательств, указывающих на повышенную восприимчивость пациентов с гипертензией COVID-19 при коррекции связи с другими факторами риска.³³

Механизмы возможных взаимоотношений и их клиническое значение были рассмотрены в недавнем заявлении Европейского Сообщества по Гипертензии.³³ Вероятные взаимоотношения между гипертензией и COVID-19 могут относиться к роли АПФ2. АПФ2 – это ключевой элемент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая критически вовлечена в патофизиологию гипертензии.³⁴ Экспериментальные исследования показали, что подавление РААС ингибиторами АПФ (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) может приводить к компенсаторному повышению тканевых уровней АПФ2,³⁵ приводит к предположению, что эти лекарства негативно влияют на пациентов, подвергшихся SARS-CoV-2.³⁶ Важно, однако, подчеркнуть, что нет четких доказательств того, что иАПФ или БРА приводят к положительной регуляции АПФ2 в человеческих тканях.³⁶ Следовательно, в настоящее время нет оснований для прекращения терапии иАПФ или БРА у пациентов с риском COVID-19.³³ Это было официально одобрено многими научными Сообществами, включая Европейское Сообщество по Гипертензии, Международное Сообщество по Гипертензии и Европейское Сообщество по Кардиологии.³³ Также кажется, что в некоторых экспериментальных моделях некоторые блокаторы РААС могут оказывать потенциально протективное воздействие. Действительно, в то время как ангиотензин II способствует интернализации и внутриклеточной деградации АПФ2, лозартан снижает этот эффект, предполагается, что БРА могут препятствовать вирусной инвазии в клетки.³⁶ Недавний повторный комплексный анализ противовирусных препаратов показал, что другой БРА – ирбесартан – может являться потенциально многоцелевым лекарством при COVID-19.¹⁰ Фактически известное влияние БРА на обмен калия может быть рассмотрен как клиническое преимущество у пациентов, инфицированных COVID-19, учитывая, что как сообщается, гипокалиемия – довольно распространенное проявление COVID-19 (возможно из-за увеличения калий-уреза, а не потерь в желудочно-кишечном тракте).³⁸ Гипокалиемия у пациентов с COVID-19 тяжело поддается лечению, коррелирует с тяжестью состояния пациента и предполагается, что обусловлена активацией РААС.³⁸ иАПФ или БРА могут в некотором роде скомпенсировать данную ситуацию. Также необходимо подчеркнуть, что гипокалиемия не была указана в

других исследованиях. Например, в характеристике пациента Guan и соавт. сообщалось о среднем значении уровня калия в 3,8 ммоль/л с нижней границей межквартильного диапазона (IQR) в 3,5 ммоль/л. Тем не менее, гипотензивные лекарства, известные как повышающие уровень калия в плазме (включая карведилол и эплеренон), были привлечены как потенциально имеющие возможность перепрофилирования для пациентов с COVID-19.¹⁰ Более того, обзоры из ОИТ в Италии предполагают, что гипогликемия – это широко распространенное метаболическое отклонение у пациентов, инфицированных COVID-19, что может быть взаимосвязано, вследствие сниженных уровней альбумина, что обычно видно и/или потребления Ca^{+} в процессе избыточной активации коагуляционного каскада.

Другой механизм, взаимосвязывающий гипертензию и COVID-19, - это иммунная система, которая дисрегулирована при гипертензии и инфекции SARS-CoV-2.^{39,40} Плохой контроль артериального давления может способствовать дальнейшей дисрегуляции иммунной системы. Например, было показано, что гипертензия у людей связана с числом циркулирующих лимфоцитов⁴¹ и наблюдается дисфункция CD8+ Т-клеток у пациентов с гипертензией.⁴² Такие иммунологические CD8+ Т-клетки неспособны эффективно бороться с вирусными инфекциями и способствуют патологической избыточной продукции цитокинов – ситуации, обеспечивающей возможную связь с COVID-19. Также можно утверждать, что иАПФ или БРА, обеспечивая лучший контроль артериального давления, может восстанавливать, по крайней мере, частично, дисрегулированную иммунную систему при гипертензии.

В целом важно обеспечить оптимальный контроль артериального давления у гипертоников при вирусных инфекциях, ненужные и неконтролируемые изменения в терапии не приветствуются и гипертоники должны внимательно мониторироваться на предмет сердечно-сосудистых и других осложнений при инфекции COVID-19.

Сердечно-сосудистые проявления COVID-19

Тяжелый COVID-19 связан с быстрым прогрессированием системного воспаления, про-воспалительного цитокинового шторма и сепсиса, ведущих к полиорганной недостаточности и смерти (*Рисунок 5*). Избранные доказательства и проявления сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 представлены в *Таблице 2*. Важно отметить, что в исследованиях, о которых сообщалось до настоящего времени, имеется задержка между начальными симптомами и миокардиальным повреждением (*Таблица 3*).

COVID-19 и сердечная аритмия

Вирусные инфекции связаны с метаболической дисфункцией, миокардиальным воспалением и активацией симпатической нервной системы – все они предрасполагают к сердечной аритмии. В недавнем сообщении о 138 госпитализированных пациентах с COVID-19,²¹ у 16,7% развились аритмии, которые заняли второе место среди серьезных осложнений, уступив лишь ОРДС. Аритмия наблюдалась у 7% пациентов, которые не требовали лечения в ОИТ и у 44% пациентов, поступивших в ОИТ.¹⁸ Дополнительные детали этих проявлений остаются недостижимыми, но включают в себя фибрилляцию предсердий, блокаду проведения, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Эти аритмии также наблюдались при вирусных миокардитах. Интересно, что в докладе Национальной Комиссии Китая по Здравоохранению указывается, что во время первоначальной вспышки некоторые пациенты сообщали в первую очередь о сердечно-сосудистых симптомах, таких как сердцебиение и стеснение в груди, а не о респираторных симптомах.⁴³

COVID-19 и миокардиальное повреждение и сердечная недостаточность

Большинство сообщений указывает, что почти все госпитализированные пациенты с COVID-19 показывали повышенные уровни креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме.^{6,43,44} Кроме того, ряд исследований показывает, что сердечные осложнения, включая фульминантный миокардит, являются потенциальными исходами инфекции SARS-CoV-2. В недавнем сообщении о госпитализированных китайских субъектах с COVID указывается сердечная недостаточность как исход у 23%. Примерно 52% умерших имели сердечную недостаточность в сравнении с 12% у выживших.³² Доказательство миокардиального повреждения, такое как повышенный уровень высокочувствительного тропонина I (сTnI) (> 28 pg/ml), было обнаружено у 5 из первых 41 пациента с диагностированным COVID-19 в Ухане.^{6,43,44}

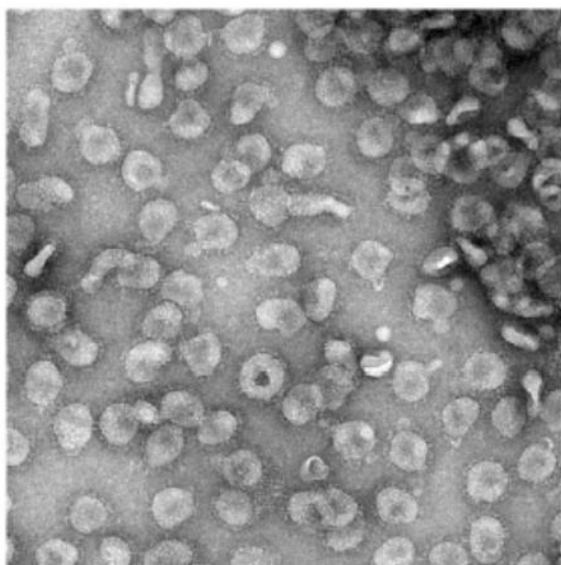


Рисунок 1. Характерная структура бета-коронавируса. Негативное пятно на электронной микроскопии показывает частицы бета-коронавируса с поверхностными выступами косой формы, окружающими периферию частицы, характерная черта коронавирусов. На фотографии изображен коронавирус мыши. Любезно предоставлено Профессором David Bhella, Шотландский Центр Макромолекулярных Изображений; MRC Центр Вирусных Исследований; Университет Глазго.

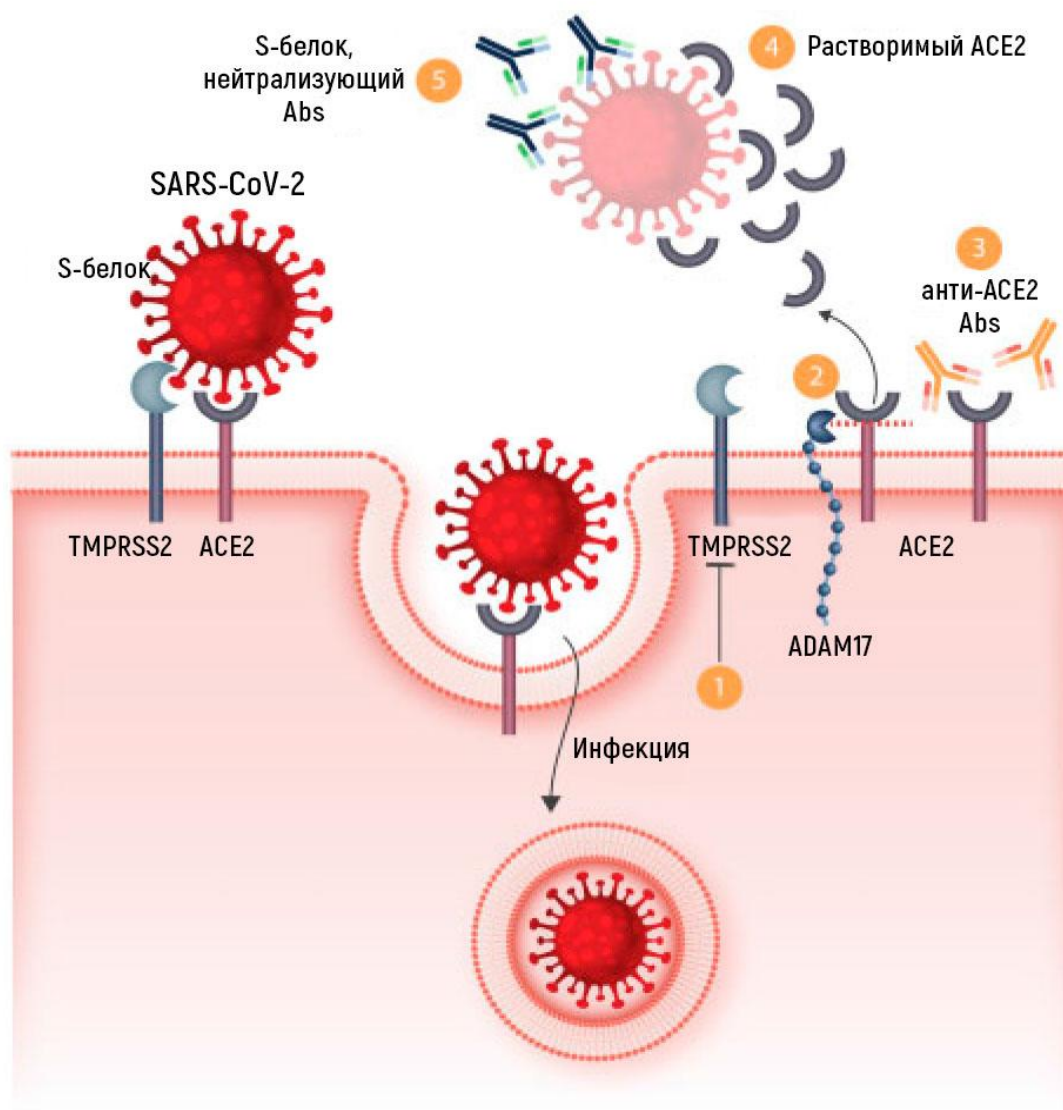


Рисунок 2. Базовая патобиология инфекции SARS-CoV-2 и возможные стратегии лечения. После примирования вирусного спайк-белка трансмембранной протеазой серин 2 (TMPRSS2), SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) хозяина для проникновения в клетку. Ингибирование активности TMPRSS2 (камостат метилазой) может быть использовано для предотвращения протеолитического расщепления спайк-белка SARS-CoV-2 и защиты клетки от слияния вирус-клетка (1). Другим подходом может быть нейтрализация входа вируса в клетку и сохранения его в растворе путем активации дизэнтегина и металлопротеазы 17 (ADMA17), что ведет к излитою связанного с мембраной ACE2 и высвобождению растворимого внеклеточного домена ACE2 (2); при лечении антителами анти-ACE2, ведущему к блокаде взаимодействия между вирусом и рецепторами (3) или назначении растворимого рекомбинантного человеческого белка ACE2 как конкурентного перехватчика для SARS-CoV-2 (4). С другой стороны, очищенные поликлональные антитела, нацеленные/нейтрализующие вирусный спайк-белок могут предоставить некоторую защиту от SARS-CoV-2 (5). Что интересно, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACEIs), часто используемые для лечения гипертензии, могут изменить экспрессию ACE2 и усилить инфекцию SARS-CoV-2.

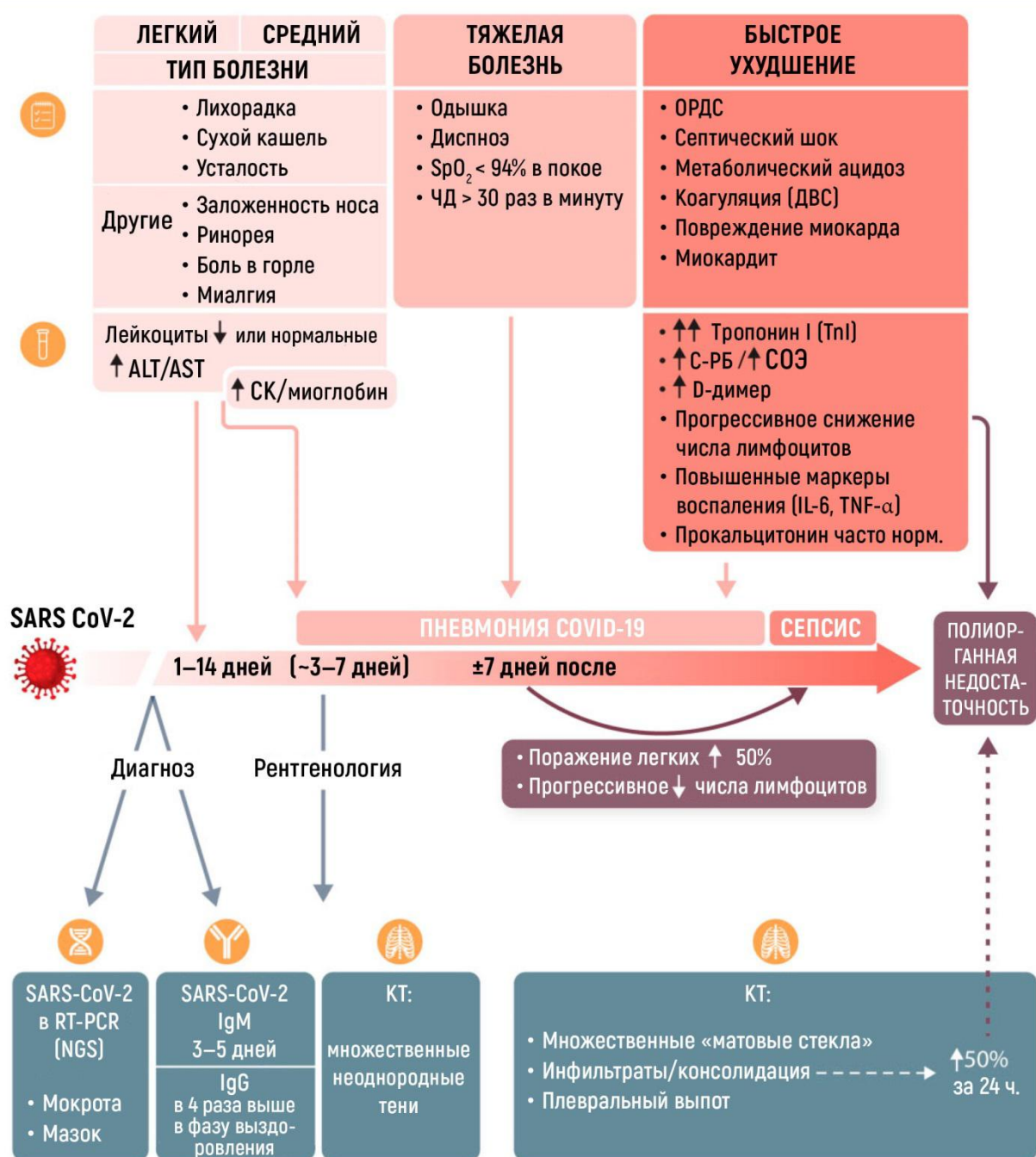


Рисунок 3. Ключевые симптомы, а также биохимические и рентгенологические особенности клинического течения COVID-19.

(*прим.пер.* – RT-PCR – полимеразная цепная реакция в реальном времени; NGS – секвенирование нового поколения)

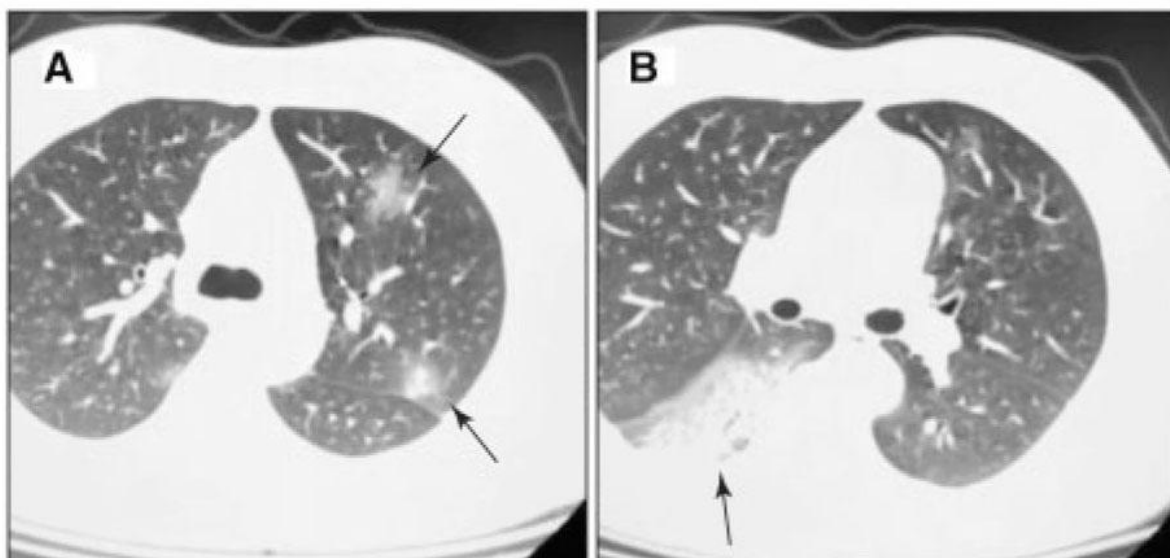


Рисунок 4. Мультифокальная пневмония у пациента с COVID-19. (А) КТ-изображение легких с изображением двух различных инфильтратов в левой верхней доле (стрелки). (В) Большой, расположенный сзади правой верхней доли, инфильтрат на КТ-изображении грудной клетки (стрелки). Данные были собраны в рамках ретроспективного исследования, в согласии было отказано и сбор этих данных был одобрен местным этическим комитетом города Ухань, Китай. Любезно предоставлено Профессором Dao Wen Wang.

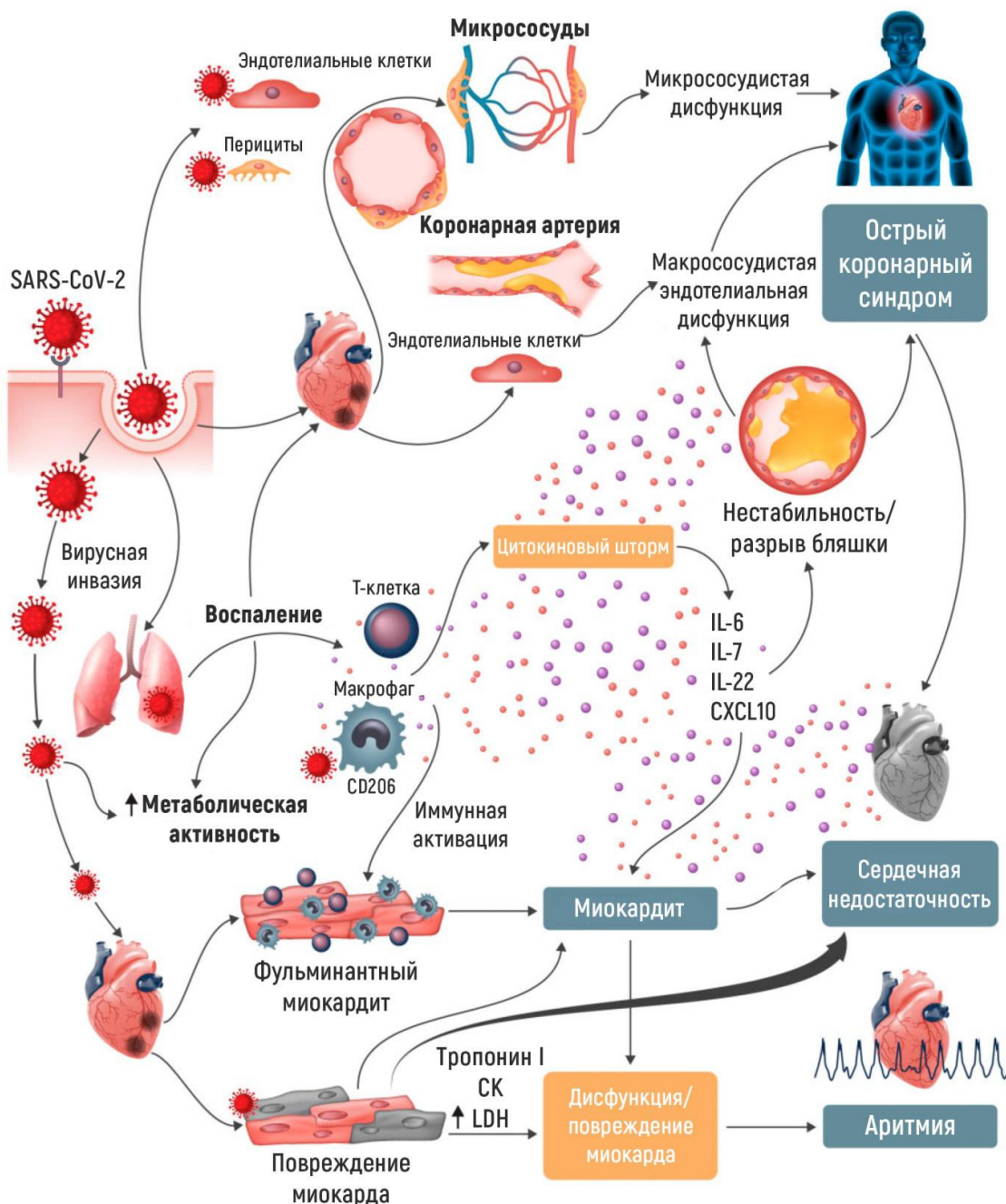


Рисунок 5. Вовлечение сердечно-сосудистой системы в COVID-19 – ключевые проявления и гипотетические механизмы. Заякорование SARS-CoV-2 на трансмембранном ACE2 для проникновения в клетки хозяина, включая 2 тип пневмоцитов, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и кардиомиоциты, ведущее к воспалению и полиорганной недостаточности. В частности, инфекция эндотелиальных клеток или перицитов может вести к тяжелой микро- и макрососудистой дисфункции. Кроме того, в сочетании с избыточной иммунной реактивностью, это потенциально может дестабилизировать атеросклеротические бляшки и объяснить развитие острых коронарных синдромов. Инфекция дыхательных путей, особенно пневмоцитов 2 типа вирусом SARS-CoV-2 проявляется прогрессированием системного воспаления и чрезмерной активацией иммунных клеток, ведущее к «цитокиновому шторму», который приводит к повышенному уровню таких цитокинов как IL-6, IL-7, IL-22 и CXCL10. Впоследствии возможно, что активированные Т-клетки и макрофаги могут инфильтрировать инфицированный миокард, приводя к развитию фульминантного миокардита и тяжелого повреждения сердца. Этот процесс может быть дополнительно усилен цитокиновым штормом. Точно так же вирусная инвазия может вызвать повреждение кардиомиоцитов, напрямую приводя к дисфункции миокарда и способствует развитию аритмии.

Исследование	Регион	Все пациенты	Квалификация тяжести	Низкая тяжесть	Высокая тяжесть	P
Пол (М = 51,3%, Ж = 48,7% в Китае); n (% людей)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (73%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (68%)	13 (85%)	0,24
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (54%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (52%)	36 (61%)	0,34
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (62%)	Выжило/умерло	137 (59%)	54 (70%)	0,15
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	0,43
Liu <i>et al.</i>	Tongji + 3 других	78 (50%)	Стабильное/ухудшение	66 (48%)	11 (64%)	0,52
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров. муниципалитеты	1099 (58%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (58%)	173 (58%)	n/a
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (58%)	Стабильное/кон. точка	1032 (58%)	67 (67%)	n/a
Возраст; n, лет (IQR)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41, 49 (41—48)	Не ОИТ/ОИТ	28, 49 (41—58)	13, 49 (41—61)	0,6
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138, 56 (42—68)	Не ОИТ/ОИТ	102, 51 (37—62)	36, 66 (57—78)	<0,001
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191, 56 (46—67)	Выжило/умерло	137, 52 (45—58)	54 (63—67)	<0,001
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	<0,001
Liu <i>et al.</i>	Tongji + 3 других	78, 38 (33—57)	Стабильное/ухудшение	66, 37 (32—41)	11, 66 (51—79)	0,001
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров. муниципалитеты	1099, 47 (35—58)	Не тяжелое/тяжелое	926, 45 (34—57)	173, 52 (40—65)	<0,001
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099, 47 (35—58)	Стабильное/кон. точка	1032, 46 (35—57)	67, 63 (53—71)	<0,001
Любое коморбидное состояние; n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (32%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (29%)	13 (38%)	0,53
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (46%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (37%)	36 (72%)	<0,001
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (48%)	Выжило/умерло	137 (40%)	54 (67%)	0,001
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150 (51%)	Выжило/умерло	82 (41%)	68 (63%)	0,0069
Liu <i>et al.</i>	Tongji + 3 других	78	Стабильное/ухудшение	66	11	—
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров. муниципалитеты	1099 (24%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (21%)	173 (39%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (24%)	Стабильное/кон. точка	1032 (21%)	57 (58%)	—
Гипертензия (распространенность 15—33% по данным ВОЗ/Bundy); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (15%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (14%)	13 (15%)	0,93
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (31%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (22%)	36 (58%)	<0,001
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (30%)	Выжило/умерло	137 (23%)	54 (48%)	0,0008
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	—
Liu <i>et al.</i>	Tongji + three others	78 (40%)	Стабильное/ухудшение	66 (9%)	11 (18%)	0,3
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров. муниципалитеты	1099 (15%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (13%)	173 (24%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (15%)	Стабильное/кон. точка	1032 (14%)	67 (36%)	—
Сахарный диабет [общий процент в Китае 8,4—10% (Diabetes UK, ВОЗ)]; n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (20%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (25%)	13 (8%)	0,16
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (10%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (6%)	36 (22%)	0,009
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (19%)	Выжило/умерло	137 (14%)	45 (31%)	0,005
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	—
Liu <i>et al.</i>	Tongji + 3 других	78 (25%)	Стабильное/ухудшение	66 (5%)	11 (18%)	0,143
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров. муниципалитеты	1099 (7%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (5%)	173 (16%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (7%)	Стабильное/кон. точка	1032 (6%)	67 (27%)	—
Болезнь почек (ХБП: 10,8% в Китае, Wang, Jinwei и соавт.); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41	Не ОИТ/ОИТ	28	13	—
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (3%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (2%)	36 (6%)	0,28
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (1%)	Выжило/умерло	137 (0%)	54 (4%)	0,02
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	—

Liu <i>et al.</i>	Tongi + 3 других	78	Стабильное/ухудшение	66	11	—
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров.	1099 (8%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (0,5%)	173 (2%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (8%)	Стабильное/кон. точка	1032 (0,6%)	67 (3%)	—
ХОБЛ (5,7% в 2018, Zhu B); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (2%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (0%)	13 (8%)	0,14
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (3%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (1%)	36 (8%)	0,54
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (3%)	Выжило/умерло	137 (1%)	54 (7%)	0,047
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	—
Liu <i>et al.</i>	Tongi + 3 других	78 (10%)	Стабильное/ухудшение	66 (1,5%)	11 (9%)	0,264
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров.	1099 (1%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (1%)	173 (4%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (1%)	Стабильное/кон. точка	1032 (0,5%)	67 (10%)	—
Сердечно-сосудистое заболевание/ишемическая болезнь сердца (20% по оценкам ВОЗ); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (15%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (11%)	13 (23%)	0,32
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (15%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (11%)	36 (25%)	0,04
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (8%)	Выжило/умерло	137 (1%)	54 (24%)	<0,0001
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Выжило/умерло	82	68	—
Liu <i>et al.</i>	Tongi + 3 других	78	Стабильное/ухудшение	66	11	—
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров.	1099 (3%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (2%)	173 (6%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (3%)	Стабильное/кон. точка	1032 (2%)	67 (9%)	—
Курение (распространенность в Китае 26,3%, ВОЗ); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (7%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (11%)	13 (0%)	0,16
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138	Не ОИТ/ОИТ	102	36	—
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (6%)	Выжило/умерло	137 (4%)	54 (9%)	0,21
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	—	Выжило/умерло	—	—	—
Liu <i>et al.</i>	Tongi + 3 других	78 (6%)	Стабильное/ухудшение	66 (3%)	11 (27%)	0,018
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров.	1099 (13%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (12%)	173 (17%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (13%)	Стабильное/кон. точка	1032 (12%)	67 (26%)	—
Злокачественные новообразования (распространенность в Китае 0,6%, ВОЗ); n (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (2%)	Не ОИТ/ОИТ	28 (4%)	13 (0%)	0,49
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (7%)	Не ОИТ/ОИТ	102 (6%)	36 (11%)	0,29
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (1%)	Выжило/умерло	137 (1%)	54 (0%)	0,037
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	—	Выжило/умерло	—	—	—
Liu <i>et al.</i>	Tongi + 3 других	78 (5%)	Стабильное/ухудшение	66 (10%)	11 (18%)	0,09
Guan <i>et al.</i>	31 провинция/пров.	1099 (1%)	Не тяжелое/тяжелое	926 (1%)	173 (2%)	—
Guan <i>et al.</i>	муниципалитеты	1099 (1%)	Стабильное/кон. точка	1032 (1%)	67 (1%)	—

Таблица 1 Данные базовой демографии и коморбидных состояний в выбранных ранее исследованиях^{3, 6, 18, 21, 22, 32}

n/a, не доступно; ОИТ, отделение интенсивной терапии; кон.точка: составная конечная точка поступления в ОИТ, использование механической вентиляции или смерть;²² ХБП, хроническая болезнь почек. Они должны быть проанализированы в контексте недавних Европейских данных, которые появились после представления этого документа.²⁷

Guan и соавт. Представили данные, основанные на тяжести заболевания на момент оценки (используя рекомендации Американского Торакального Сообщества по внебольничной пневмонии) и опираясь на статус составной конечной точки (кон. точка: поступление в ОИТ, вентиляция или смерть).

Исследование	Регион	Все пациенты	Степень тяжести	Низкая степень тяжести	Высокая степень тяжести	P-value
Повреждение миокарда; n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41 (12%)	Не-ОИТ/ОИТ	28 (4%)	13 (31%)	0,017
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138 (7%)	Не-ОИТ/ОИТ	102 (2%)	36 (22%)	<0.001
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191 (17%)	выжил/умер	137 (1%)	54 (59%)	<0.001
Ruan <i>etal.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	
Сердечная недостаточность; n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41	Не-ОИТ/ОИТ	28	13	–
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138	Не-ОИТ/ОИТ	102	36	–
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191 (23%)	выжил/умер	137 (12%)	54 (52%)	<0.001
Ruan <i>etal.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	
Аритмия; n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41	Не-ОИТ/ОИТ	28	13	–
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138 (17%)	Не-ОИТ/ОИТ	102 (7%)	36 (44%)	<0.001
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191	выжил/умер	137	54	–
Ruan <i>etal.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	–
Шок; n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41 (7%)	Не-ОИТ/ОИТ	28 (0%)	13 (23%)	0,027
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138 (9%)	Не-ОИТ/ОИТ	102 (1%)	36 (31%)	<0.001
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191 (20%)	выжил/умер	137 (0%)	54 (70%)	<0.0001
Ruan <i>etal.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	–
Острый респираторный дистресс синдром - ОРДС (ARDS); n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41 (29%)	Не-ОИТ/ОИТ	28 (4%)	13 (85%)	<0.001
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138 (20%)	Не-ОИТ/ОИТ	102 (5%)	36 (61%)	<0.001
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191 (31%)	выжил/умер	137 (7%)	54 (93%)	<0.0001
Ruan <i>etal.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	–
Острое повреждение почек (AKI); n (%)						
Huang <i>etal.</i>	JinYin-Tan	41 (7%)	Не-ОИТ/ОИТ	28 (0%)	13 (23%)	0,027
Wang <i>etal.</i>	Zongnan	138 (4%)	Не-ОИТ/ОИТ	102 (2%)	36 (8%)	0,11
Zhou <i>etal.</i>	JY-T andWuhan	191 (15%)	выжил/умер	137 (1%)	54 (50%)	<0.0001

an						
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	выжил/умер	82	68	–
ОИТ- Отделение интенсивной терапии ; ARDS - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); AKI - острое повреждение почек. Р-значения предоставляются, если они были указаны в публикации.						

Таблица 2. Сердечные-сосудистые заболевания и связанные с ними клинические исходы при госпитализации с COVID-19 в отдельных ранних исследованиях

Остальные таблицы в конце

Более поздние сообщения указывают на то, что от 7,2% (21) до 17% (32) госпитализированных пациентов с COVID-19 имели острое повреждение миокарда, которое могло быть в форме острого миокардита (см. ниже) или вторичного повреждения, вызванного несоответствием доставки кислорода его потреблению [инфаркт миокарда 2 типа (IM)].

При анализе 68 смертельных случаев в Ухане было выявлено, что 36 пациентов (53%) умерли от дыхательной недостаточности, 5 (7%) пациентов с повреждением миокарда умерли от недостаточности кровообращения, а 22 пациента (33%) умерли от обеих патологий.³ Также, при анализе 120 пациентов с COVID-19 были выявлены повышенные уровни N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в 27,5% случаев и сердечного тропонина I (сTnI) у 10% умерших пациентов, соответственно, что указывает на то, что влияние кардиоваскулярных повреждений (CV) на гомеостаз может быть важным и не должно игнорироваться.

В другом отчете о 138 стационарных пациентах с COVID-19 в Ухане, уровни биомаркеров повреждения миокарда были значительно выше у пациентов, которых лечили в ОИТ, по сравнению с пациентами, не нуждающимися в лечении в ОИТ (средний уровень сердечной фракции креатинкиназы (СК-МВ) 18 Ед/л против 14 Ед/л, $P < 0,001$; уровень высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) 11,0 пг / мл против 5,1 пг / мл, $P = 0,004$)²¹. В исследовании 191 пациентов³² уровень сTnI был тесно связан с повышенной смертностью в одномерном анализе, но эта связь не была проверена в многомерной модели. Подобные связи между повышением уровня сTnI и степенью тяжести заболевания проявлялись при анализе когорт на основе необходимости лечения в ОИТ.^{6,21} Таким образом, мониторинг пациента должен включать ряд лабораторных тестов, обобщенных в Таблице 4, на основе текущих экспериментов и исследований.

Механизмы, лежащие в основе повреждения миокарда, остаются неизвестными, и неясно, отражают ли они системный/местный и/или ишемический/воспалительный процесс. До сих пор неизвестно, является ли острое повреждение первичным инфекционным явлением или вторичным по отношению к заболеванию легких. Связь между повышением уровня сТnI и ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями (и другими явлениями до COVID) еще не изучались для выявления признаков причинности, и до настоящего времени не было опубликовано подробного анализа пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями при COVID-19. Поскольку повышенный уровень сТnI связан с неблагоприятными исходами при других (не COVID) системных заболеваниях ⁴⁵, сообщаемая связь может просто отражать степень тяжести системного заболевания (например, гипоксии или гипотензии), а не указывать на специфическую патологию сердца. В этом контексте «цитокиновый шторм», вызванный иммунологической дисрегуляцией ⁴³, может быть ключевым медиатором. Концентрации интерлейкина-6 (IL-6) были повышены в плазме у пациентов с COVID-19 с повреждением миокарда ⁴⁶, и отклонения в отношении ряда цитокинов являлись значительными у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Кардиоспецифичные механизмы также могут быть важны. Поскольку ACE2 экспрессируется в тканях сердечно-сосудистой системы, возможна прямая инфекция ⁴⁷кардиомиоцитов SARSCoV-2 (см. ниже). Кроме того, методы лечения, используемые при лечении тяжелой полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19, а также противовирусные препараты могут обладать кардиотоксичностью.

Попытки лечения COVID-19-индцированного повреждения миокарда включали использование стероидов, внутривенных иммуноглобулинов, гидроксихлорохина и других противовирусных препаратов, а так же искусственную вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии. ⁴⁶ Пока неясно, насколько успешно эти или другие методы лечения защищают от повреждения миокарда, поэтому выявление повреждения миокарда у госпитализированных пациентов с COVID-19 может помочь выявить подгруппу пациентов с более высоким риском осложнений COVID-19.

COVID-19 и миокардит

Повреждение миокарда и острый миокардит являются общепризнанными осложнениями острых вирусных инфекций. В недавнем отчете Национальной комиссии здравоохранения КНР сообщалось о некрозе миоцитов и наличии моноклеарных инфильтратов в образцах аутопсии сердечной мышцы ²³. Эти данные, наряду с сообщениями о случаях ^{46,48} молниеносного миокардита,

позволяют предположить, что миокардит может быть важной причиной острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19. Тем не менее, распространенность, клиническое значение и механизм(ы) воспаления миокарда при болезни COVID-19 остаются неясными.^{6,49}

Клинически, миокардит COVID-19 может проявляться только в виде легкого дискомфорта в груди и учащенного сердцебиения, которые у большинства пациентов невозможно отличить от других причин. Однако в некоторых случаях миокардит приводит к молниеносному заболеванию (рис. 6). Изменения временных параметров на ЭКГ являются распространенными и могут помочь обнаружить наличие и степень повреждения миокарда. Миокардит может прогрессировать до блокады проводимости, тахикардии и нарушения функции левого желудочка.

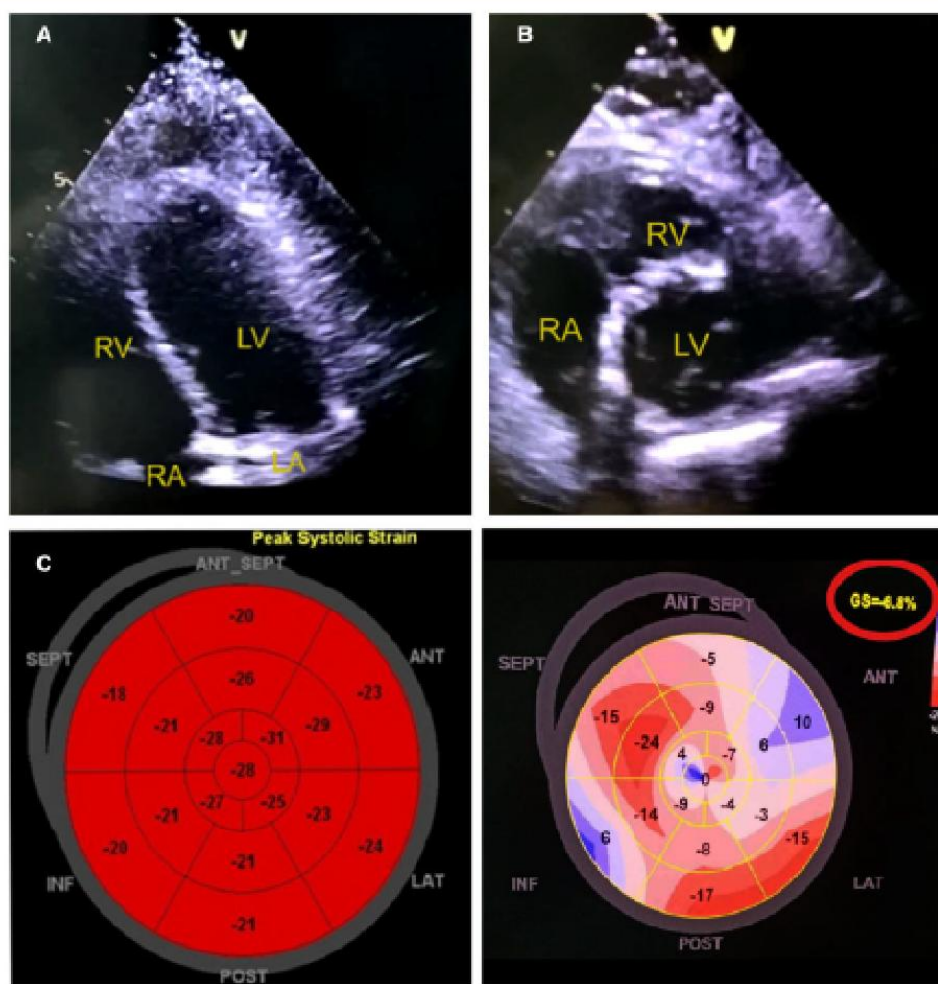


Рисунок 6. Типичные снимки трансторакальной эхокардиографии (выбранные из изображений кинопетли) от пациента с COVID-19. (А) Апикальный четырехкамерный вид, показывающий глобальное снижение сократимости левого желудочка, особенно в апикальном сегменте. Правый желудочек расширен и имеется пространство без эха, указывающее на перикардиальный экссудат. (В) Парастеральная короткая ось, показывающая заметно уменьшенное сокращение левого желудочка, увеличенный правый желудочек и пристеночный тромбоз выходного тракта правого желудочка. (С) Двумерная спекл-трекинг эхокардиография на основе технологии визуализации с отслеживанием спеклов (2D STE). Левый снимок

показывает нормальный 2D STE, справа - 2D STE от пациента с COVID-19 и миокардитом, показывая сниженные региональные пиковые значения систолической деформации. Данные были собраны в рамках ретроспективного исследования, Ухань, Китай; согласие было отменено, и сбор этих данных был одобрен местным этическим комитетом. Любезно предоставлено профессором DaoWenWang.

В других клинических ситуациях миокардит часто подозревается, когда повреждение миокарда обнаружено в отсутствие острого коронарного синдрома (ОКС). Диагноз часто можно подтвердить, если магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) обнаруживает типичные сигналы острого повреждения миокарда⁵⁰. Эндомиокардиальная биопсия (ЕМБ), долгое время считавшаяся золотым стандартом диагностического теста, может непосредственно демонстрировать некроз миоцитов и моноклеарную инфильтрацию.⁵¹ В некоторых случаях с помощью эндомиокардиальной биопсии (ЕМБ) обнаруживаются признаки вирусной этиологии заболевания, хотя в других подозревается иммунологически аутоиммунно-опосредованная причина миокардита.⁵¹ Биопсийные исследования пациентов с острым миокардитом в Европе показывают, что вирусная этиология колеблется между 37,8% и 77,4% .^{52,53} Для COVID-19 эти данные в настоящее время редки и основаны на отдельных сериях случаев, подчеркивая необходимость систематической оценки. Хотя в нескольких докладах подчеркивается, что молниеносный миокардит может быть важной клинической картиной заболевания,^{46,48} реальная распространенность этого осложнения остается неясной. МРТ и ЕМБ сердца в качестве диагностических инструментов, вероятно, будут неуместны во время текущего пандемического синдрома COVID-19 и связанного с ним кризиса в здравоохранении, но должны быть рассмотрены в будущем (Таблица 5).

В экспериментальных моделях вирусного миокардита на животных были выделены отдельные патологические фазы, которые начинаются с лизиса миоцитов, обусловленного вирусами.⁵⁴ Это повреждение миокарда приводит к активации врожденного иммунного ответа с высвобождением провоспалительных цитокинов⁵⁴. Белки, высвобождаемые в результате клеточного лизиса, могут обладать эпитопами, сходными с вирусными антигенами, и могут быть представлены через главный комплекс гистосовместимости (МНС). Тяжелая цепь миозина, белка саркомера сердца, по-видимому, является ярким примером «молекулярной мимикрии»⁵⁵. На этом этапе тесты ЕМБ могут демонстрировать воспалительные изменения, но не обнаруживать вирусные частицы из-за клиренса вируса, опосредованного врожденным иммунным ответом. Приобретенный иммунный ответ является преобладающим признаком, свидетельствующим об активации антител и Т-лимфоцитов. Индукция клеточно-опосредованного иммунного ответа CD4+ Т-хелперами (Th) клетками и цитотоксическими CD8+ Т-клетками происходит через активацию воспалительного каскада и цитолиза (Th1 вырабатывают интерферон гамма (IFN- γ), Th2 – например, IL-4, Th17 - IL-17 и Th22 - IL-22). Макрофаги

мигрируют в место повреждения.⁵⁴ На последней стадии наблюдается либо выздоровление, либо низкий уровень хронического воспаления с сопутствующим развитием дисфункции левого желудочка.

Интересно, что миокардит появляется у пациентов с COVID-19 после длительного периода (до 10–15 дней) после появления симптомов (Таблица 3). Более того, исследователи из Китая указывают на отсутствие идентификации вирусных частиц в ЕМВ (информация из личной переписки). С учетом этих наблюдений и экспериментальных данных, приведенных выше, главный вопрос, имеющий ключевое значение для потенциальных терапевтических подходов, заключается в том, в какой степени повреждение миокарда является результатом репликации вируса (цитопатическим), опосредовано иммунитетом или обусловлено другими механизмами. Учитывая, что острое повреждение миокарда обычно начинается через 2 недели после начала симптоматической COVID-19,³² адаптивный Т-клеточный иммунитет или нарушение регуляции эффекторных путей врожденного иммунного ответа, вероятно, сыграют ключевую роль в развитии воспаления миокарда. В этом контексте следует отметить, что в тяжелых случаях сообщалось об увеличении количества высоко провоспалительных CCR6⁺ Th17 в CD4⁺ Т-клетках, известных воспалительных медиаторах миокардита⁵⁶.

Вместе эти данные свидетельствуют о том, что отсроченное воспаление миокарда указывает, по крайней мере, на два патогенных механизма развития этого явления: в первом случае «цитокиновый шторм» запускает субклинический аутоиммунный миокардит, а во втором - повреждение миокарда и/или молекулярная мимикрия инициируют аутоиммунную реакцию *denovo*.

Терапевтические стратегии лечения миокардита при COVID-19 остаются неясными; как и в случае с миокардитом, вызванным другими причинами, стратегия лечения, которая использует широкий спектр поддерживающих методов лечения, остается ключевой. В одном недавнем случае была описана эффективность раннего применения стероидов и внутривенных иммуноглобулинов, ингибиторов нейраминидазы и механической вентиляции легких.

COVID-19 и ишемическая болезнь сердца

Несмотря на то что существует мало информации о влиянии COVID-19 на острый коронарный синдром (ACS), несколько путей, связанных с вирусными заболеваниями, могут способствовать дестабилизации бляшек у пациентов с COVID-19.⁵⁷ У пациентов с сердечной недостаточностью повышен риск острых событий или обострений; вирусное заболевание может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки через системные воспалительные

реакции, цитокиновый шторм, а также специфические изменения поляризации иммунных клеток в сторону более нестабильных фенотипов. Все это наблюдалось в COVID-19. В случае SARS и MERS острый инфаркт миокарда (МИ)^{59,60} был зарегистрирован в двух из пяти случаев смерти в ранних отчетах.⁶¹

Важно учитывать, что инфаркт миокарда 2-го типа является наиболее распространенным подтипом при вирусных заболеваниях, поэтому полезность инвазивного лечения с целью коронарной реваскуляризации (особенно при инфаркте миокарда 2-го типа) ограничена. Решение об инвазивном и неинвазивном лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и COVID-19 должно быть тщательно продумано. Более того, в недавних исследованиях гетерогенности клеточных линий человеческого сердца (single-cell atlas) было показано, что перикарды экспрессируют особенно высокие уровни ACE2 в сердце.⁴⁷ Одним из следствий этого открытия является возможное местное микрососудистое воспаление во время SARS-CoV-2 инфекции перикарда, приводящее к тяжелой микрососудистой дисфункции, способствующей инфаркту миокарда с необструктивными коронарными артериями (MINOCA). Это может объяснить недавние сообщения о клиническом течении случаев инфаркта миокарда во время COVID-19. Кроме того, цитокиновый шторм может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции посредством хорошо охарактеризованных механизмов.^{62–65}

COVID-19 и нарушения коагуляции

Особенности диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и тромбоэмболии легочной артерии, характеризующиеся повышенными уровнями D-димера и продуктами распада фибрина, широко распространены в COVID-19. ДВС-синдром наблюдался у не выживших 71,4% пациентов,⁶⁶ также сообщалось о массивной тромбоэмболии легочной артерии.⁶⁷ Учитывая критическое состояние этих пациентов, это не было неожиданным, хотя раннее появление признаков ДВС-синдрома часто очевидно. Примечательно, что опыт Китая показывает, что увеличение уровня D-димера является высоко предсказуемым побочным эффектом при COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании повышенные уровни D-димера (> 1 г/л) были тесно связаны с внутрибольничной смертностью, и эта связь поддерживалась в многомерном анализе (отношение шансов (OR) 18,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–128,6; $P = 0,003$).³² Более того, опыт Китая и Италии подчеркивает, что более дискретные изменения уровней D-димера наблюдаются ранее в ходе заболевания, предшествующего стадии быстрого прогрессирования.

COVID-19, воспаление и шторм «цитокиновый шторм»

После легких органы иммунной системы являются наиболее пострадавшими от COVID-19. Патологические исследования у жертв COVID-19²³ продемонстрировали атрофию селезенки с очень значительным снижением количества лимфоцитов и нейтрофилов, а также некрозом и кровоизлияниями. Кроме того, в лимфатических узлах происходило истощение лимфоцитов, а количество клеток CD4+ и CD8+ уменьшалось²³. Это соответствовало лимфопении в периферической крови, наблюдаемой в тяжелых случаях. Интересно, что увеличение системных цитокинов IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, СХС-хемокина 10 (CXCL10), СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2) и фактора некроза опухоли-α (TNF- α) наблюдались у пациентов с COVID-19,⁶ которые соответствовали характеристикам синдрома высвобождения цитокинов – «цитокинового шторма» (CRS).^{16,68,69} Развитие «цитокинового шторма» у COVID-19 связано с тяжестью протекания COVID-19. CRS был охарактеризован как осложнение иммунотаргетной терапии в онкологии, в частности, в отношении CRS, индуцированного химерными антигенными рецепторами (CAR) Т-клеток. Также «цитокиновый шторм» напоминает цитокиновый профиль, отмечаемый при синдромах гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH).⁷¹ Сходство с последним привело к тому, что COVID-19 может быть причиной вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) с цитопениями, значительным гемофагоцитозом в костном мозге и низкой концентрацией фибриногена. Клинические классификации были введены для помощи в распознавании вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов ННЛ.⁷¹ Анализ сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) активных случаев COVID-19 также показал гиперактивированные Т-лимфоциты с большими фракциями HLA-DR+ и CD38+ CD8+ / CD4+ Т-клеток и CCR6+ Th17 CD4+ клеток. Высоких концентраций протеазо-содержащих вакуолей в цитотоксических Т (CD8) клетках не наблюдалось. Таким образом, неконтролируемая гиперактивация Т-клеток может частично вызывать тяжелое иммунное повреждение¹⁶, аналогично атеросклерозу и другим сердечно-сосудистым заболеваниям.^{72,73} Эти аспекты также следует учитывать в свете полового диморфизма, который связан с восприимчивостью к воспалению сердечно-сосудистых заболеваний.⁷⁴⁻⁷⁶

Высокие уровни IL-6 в сыворотке являются общей чертой у пациентов с «цитокиновым штормом» (CLS). В недавнем ретроспективном многоцентровом анализе 150 пациентов из Ухани циркулирующие уровни IL-6 были клиническим предиктором смертности при COVID-19.³ IL-6 является важным биомаркером и возможной таргетной молекулой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.^{77- 79} Это важно, так как терапевтическое воздействие на рецептор IL-6 (IL-6R) с помощью тоцилизумаба используется для профилактики и лечения «цитокинового шторма» (CRS),

вызванного противоопухолевой терапией и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH).⁷⁰ Тоцилизумаб одобрен более чем в 100 странах для лечения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического артрита (JIA),⁸⁰ болезни Каслмана, гигантоклеточного артериита или артериита Такаясу.⁸¹ Другие лекарственные препараты, имеющие в качестве мишени IL-6, например, сарилумаб, также потенциально полезны. Следовательно, его возможное использование в COVID-19 может быть привлекательным для борьбы с «цитокиновым штормом» (CRS). Однако при рассмотрении вопроса об иммуномодуляции следует иметь в виду, что основной проблемой является инфекционное заболевание, а не осложнения противоопухолевой терапии. Поэтому его потенциальная полезность должна быть тщательно продумана при COVID-19.

Во время первоначальной вспышки в Китае была предпринята попытка применения тоцилизумаба для остановки связанной с «цитокиновым штормом» (CRS) полиорганной недостаточностью и смертью у пациентов с COVID-19.⁷¹ В первом пилотном исследовании двадцать один тяжелый случай с COVID-19 лечился с помощью тоцилизумаба. Девятнадцать из них были выписаны из больницы в течение 2 недель, как сообщает Национальная комиссия здравоохранения Китая. В настоящее время этот препарат был одобрен в Китае для лечения пациентов с тяжелыми осложнениями, вызванными COVID-19, и с повышенным уровнем IL-6,⁸² в плазме. Китайские исследователи в настоящее время зарегистрировали несколько клинических испытаний тоцилизумаба, которые, как ожидается, очень скоро будут включать пациентов с COVID-19. Неполный список включает: «Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности тоцилизумаба при лечении новой коронавирусной пневмонии (COVID-19)» (ChiCTR 2000029765); «Тоцилизумаб против CRRT в лечении синдрома высвобождения цитокинов (CRS) в COVID-19 (TACOS)» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04306705); и «Фавипиравир в сочетании с тоцилизумабом в лечении коронавирусной болезни 2019» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04310228).

Аналогичным образом, отчеты о случаях заболевания из Италии показывают, что в серии случаев из шести пациентов, получавших тоцилизумаб в Неаполе, у трех проявились признаки улучшения. Это побудило несколько исследований оценить роль антагонизма IL-6 моноклональными антителами в COVID-19. Например, Итальянское агентство по лекарственным средствам (AIFA) одобрило клиническое исследование «Тоцилизумаб при пневмонии COVID-19 (TOCIVID-19)» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04317092). В этом многоцентровом неконтролируемом (singlearm) исследовании II фазы оценивается смертность через 1 месяц у 330 пациентов с пневмонией COVID-19. В исследование включены пациенты с признаками острого респираторного дистресс-синдрома или те, кто подвергался

интубации трахеи в предшествующие 24 часа. Исследование будет проводиться Национальным институтом IRCCS Tumori - ФондаZIONE Паскаль в Неаполе. Аналогичным образом, 30 участников будут зарегистрированы в регионе Марке в интервенционном клиническом исследовании «Тоцилизумаб (RoActemra) в качестве раннего лечения пациентов с SARS-CoV-2, с тяжелой многоочаговой интерстициальной пневмонией» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04315480). В США только что началось исследование «Оценка эффективности и безопасности сарилумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04315298) с целью привлечения 400 пациентов, и вскоре за ней последует «Тоцилизумаб для предотвращения клинической декомпенсации у госпитализированных пациентов средней степени тяжести с пневмонией COVID-19 (COVIDOSE)» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04331795), которое, как ожидается, начнется очень скоро. Наконец, самое последнее зарегистрированное исследование по привлечению 330 пациентов: начато исследование по оценке безопасности и эффективности тоцилизумаба у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 (COVACTA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04 320615). Подобные испытания были зарегистрированы во Франции, Бельгии и Дании. Следует отметить, однако, что в настоящее время нет опубликованных данных клинических испытаний по безопасности или эффективности IL-6 против вируса. Кроме того, тоцилизумаб не получил одобрения Национальной администрации по лекарственным средствам Китая на продажу для лечения COVID-19.

«Цитокиновый шторм» и повышенная сигнализация IL-6, наблюдаемые у некоторых пациентов с COVID-19, могут вызывать серьезные кардиоваскулярные осложнения, такие как тахикардия, гипотензия и дисфункция левого желудочка. Также сообщалось о кардиотоксичности, главным образом в форме нарушений проводимости, мерцательной аритмии и повышения уровня BNP и cTnIs.⁸³ У пациентов с COVID-19 средне- и долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения могут быть вызваны повышенной IL-6 сигнализацией. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль для IL-6 и связанных с CRS цитокинов,^{59,60,84–86} а также его влияние на сердечный фиброз и недостаточность.⁸⁷ Цитокин IL-6 увеличивал экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках человека *in vitro*; в то же время стимуляция макрофагов человека окисленными ЛПНП (oxLDLs) приводит к увеличению высвобождения IL-6⁸⁹. В экспериментальной модели атеросклероза РНК IL-6 выявлялся в аорте мышей с гиперлипидемией⁹⁰, а при введении рекомбинантного IL-6 повышалось образование бляшек.⁹¹ Аналогичным образом, у мышей LDLr^{-/-} (ЛПНП^{-/-}), получавших рекомбинантный белок транс-сигнализации ингибитора транс-сигнализации IL-6 - растворимого гликопротеина 130 (sgp130), уменьшение патологических изменений.⁹² Уровни IL-6 в плазме также

были связаны с развитием и прогрессированием аневризмы брюшной аорты,⁹³ а также IL-6, влияет на липидный гомеостаз у мышей.⁹⁴ Транс-сигнализация IL-6 способствует экспериментальному фиброзу сердца;⁸⁷ тогда как положительная регуляция мембрано-связанного IL-6R вызывает ремоделирование сосудов при легочной артериальной гипертензии.

Было показано, что генетические варианты, приводящие к увеличению уровня циркулирующих IL-6R и, следовательно, к пониженной IL-6 сигнализации в клетке, защищают от ишемической болезни сердца (ИБС).^{96,97} Аналогично, транс-сигнализация IL-6 связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.^{77,98} IL-6 обычно используется в качестве воспалительного биомаркера при сердечно-сосудистых заболеваниях. В результатах исследования Canakinumab (CANTOS) при противовоспалительном тромбозе был продемонстрирован более сильный эффект ингибирования IL-1b в снижении вторичных сердечно-сосудистых событий у пациентов с более высокими уровнями циркулирующего IL-6 и С-реактивного белка (CRP), что указывает на остаточный воспалительный риск.⁹⁸ Является ли наблюдаемый «цитокиновый шторм» и увеличение IL-6 у пациентов с COVID-19 временными или устойчивыми, остается неизвестным. Соответственно, мониторинг воспалительных биомаркеров у этих пациентов в среднесрочной и долгосрочной перспективе имеет большое значение. Точно так же риск сердечно-сосудистых заболеваний следует тщательно оценивать в течение фазе острого ответа и в последующие годы.

Однако существует вероятность наличия ряда дополнительных цитокинов, которые будут оказывать специфическое влияние на сигнальные пути, связанные с тяжелыми синдромами при COVID-19. К ним относятся пути, опосредованные гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), TNF-а, IL-17, IL-18 и IFN-с. Кроме того, неминуемая перспектива анализа гетерогенности клеточных линий и другие иммунологические анализы позволят получить более систематическое представление о возникающих синдромах иммунной дисрегуляции и особенно о траектории заболевания – в сущности, о том, какие пути запускаются «цитокиновым штормом» при COVID и какие просто увеличивают нагрузку на воспалительные повреждения тканей, на которые воздействуют другие сопутствующие заболевания.

Таким образом, можно считать, что воспалительная нагрузка может рассматриваться как прямой эффектор (т. е. CRS-тип) или как вторичный дополнительный фактор с точки зрения вклада, который эти пути вносят в патогенез и клинический исход.

Обобщенные данные об инфекции SARS-CoV

В 2002 году в Китае появился новый коронавирус SARS-CoV, который передавался от летучих мышей к людям, что в конечном итоге привело к > 8000 случаев заражения и смерти > 700 человек. Белок ACE2 используется коронавирусом SARS для прикрепления и заражения клеток с помощью шиповидного белка (S) вирусной оболочки⁹⁹ и последующего взаимодействия с клеточной протеазой TMPRSS2, которая помогает обеспечить проникновение вируса в клетку¹⁰. Близкородственный коронавирусу SARS-CoV коронавирус SARS-CoV-2, также происходящий от летучих мышей,⁹ кодирует шиповидный S-белок с аминокислотным составом, сходным на 76% с таковым у SARS-CoV. Что немаловажно, для SARS-CoV-2 также недавно было показано использование одного и того же механизма проникновения в клетку, - с помощью ACE2 и TMPRSS2.¹²

Оба этих новых коронавируса отличаются от другого недавно появившегося коронавируса, вируса MERS, который передавался от верблюда-дромадера к людям и также вызвал острую дыхательную недостаточность, хотя с использованием другого механизма проникновения в клетку через рецепторную дипептидилпептидазу 4 (DPP4).¹⁰¹ В целом, это подчеркивает потенциальную дивергенцию респираторных коронавирусных инфекций у людей, но подчеркивает тесную связь между SARS-CoV и SARS-CoV-2. Итак, что мы можем извлечь из знаний об инфекции SARS-CoV и связанным с ним риском ССЗ, чтобы помочь в текущей битве против COVID-19?

При инфицировании человеческим вирусом SARS-CoV легких мыши АПФ2 утилизируется, а затем практически полностью не обнаруживается на белковом уровне. Важно, что доставка одного лишь вирусного шиповидного S-белка также приводила к отрицательной регуляции АПФ2 и снижению функции легких у нормальных мышей, а также к усугублению патологических изменений в легких в модели кислотной стимуляции при острой легочной недостаточности. Кроме того, патологические процессы снижались в присутствии БРАлозартана. Интересно отметить, что при остром заболевании легких, вызванном дыхательным ацидозом или сепсисом, АПФ2 также оказывает непосредственное защитное действие, действуя в партнерстве с рецептором 2 типа ангиотензина II (AT2R), и введение рекомбинантного АПФ2 в этой модели является защитным.¹⁰³ Принимая во внимание данные многочисленных экспериментальных исследований, были продемонстрированы положительные эффекты иАПФ или БРА, а также дополнительного приёма АПФ2 в различных животных моделях повреждения легких или SARS, и была подтверждена концепция, что потеря экспрессии АПФ2 способствует заболеванию в моделях повреждения легких (рассмотрено в Kreutzetal., 2020²⁵). АПФ2 также напрямую регулируется цитокинами.¹⁰⁴ Снижение уровня АПФ2 может быть прямым следствием вирусной инфекции и / или последующих воспалительных и иммунных реакций, которые возникают в

инфицированном легком. Интересно, что АПФ2 также обнаруживается в макрофагах¹⁰⁵, а его нокаут в лейкоцитах способствует воспалению жировой ткани¹⁰⁶, подчеркивая роль АПФ2 в воспалительной реакции. Пациенты с SARS имеют гиперэргические иммунные и воспалительные реакции и высокие показатели смертности от острой дыхательной недостаточности, а также от кардиальных осложнений. Например, пациенты с SARS также страдают от систолической и диастолической дисфункции и аритмии, что приводит к внезапной смерти.^{107,108}

В мышинных моделях интраназальное введение SARS-CoV человека приводило к АПФ2-опосредованной инфекции миокарда.¹⁰⁹ Эти наблюдения подтверждают роль SARS-CoV в прямой инфекции миокарда, а также роль возможного причинного фактора в заболевании сердца после респираторной инфекции. В сердце мыши АПФ2 также почти полностью подавлялся на белковом уровне после инфекции. Кроме того, при аутопсии сердечной ткани пациентов с SARS с SARS-CoV-положительной инфекцией легких в сердце была обнаружена вирусная РНК в сочетании со сниженным уровнем белка АПФ2 в сердце и повышенной инфильтрацией макрофагов сердца. Отрицательная регуляция АПФ2 без компенсирующего воздействия на ACE может привести к наклону системы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) в направлении «вредной» оси ACE – Ang II – AT1R (рецептор 1 типа ангиотензина II) и в сторону от защитной оси ACE2 – Ang- (1-7) – Mas.

АПФ2 также активируется после инфаркта миокарда у грызунов и людей в макрофагах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках^{110,111} и кардиомиоцитах¹¹² и может играть роль в восстановлении гомеостаза РААС в сердце после инфаркта миокарда. Гиперэкспрессия АПФ2 у грызунов, опосредованная вирусным вектором, также защищала сердце от неблагоприятного ремоделирования и дисфункции сердца после инфаркта миокарда.¹¹³ В целом, эти результаты подчеркивают, что АПФ2 выполняет ключевую защитную функцию как в легком, так и в сердце. Следовательно, SARS-CoV опосредованное подавление АПФ2, как прямое механистическое следствие вирусной инфекции и / или в результате последующих воспалительных реакций, может привести к дисбалансу в передаче сигналов РААС и последующим кардиоваскулярным осложнениям. Знание того, что возможно системное распространение SARS от первичного очага инфекции в легких до других тканей сердечно-сосудистой системы, включая сердце, также важно. Учитывая, что АПФ2 функционирует в качестве рецептора для проникновения вируса в клетку, ожидается, что подавление АПФ2 при заражении SARS-CoV предотвратит дальнейшее проникновение вируса, что послужит негативным регуляторным механизмом. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования, чтобы улучшить наше понимание патологических механизмов

острого заболевания и потенциального повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19.

Терапевтические подходы в COVID-19

Лечение COVID-19 является сложной задачей, так как нет специальных методов лечения SARS-CoV-2. Получение высококачественных данных рандомизированного клинического исследования во время вспышки является трудным. Исследования и клинические усилия сосредоточены параллельно на разработке новых лекарств против коронавируса, а также на перепрофилировании уже одобренных лекарств для лечения заболевания. Сайт ClinicalTrials.gov насчитывает > 300 исследований, которые тестируют различные лечебные стратегии у пациентов с COVID-19. Основное отличие нынешних исследований состоит в проведении клинических испытаний, а не применении незарегистрированных лекарственных препаратов у тяжелобольных пациентов или описания случаев, что является важным уроком предыдущих пандемий.

Между тем, меры общественного здравоохранения опираются главным образом на социальные меры, предназначенные для предотвращения распространения вируса / болезни, чтобы избежать массового всплеска заболеваемости с перегрузкой учреждений здравоохранения, а также на поддерживающее лечение для пациентов, которое можно считать основой лечения. Доступные методы лечения, если они клинически очевидны, могут быть классифицированы как поддерживающие, иммуносупрессивные, антиретровирусные и потенциально новые методы лечения. Поддерживающее лечение должно быть основой терапевтических мероприятий, координируемых соответствующим специалистом-мультидисциплинарной командой. Терапевтические подходы были предоставлены многочисленными научными и клиническими обществами на ранних стадиях вспышки болезни в Европе и постоянно обновляются. Это включает в себя краткие, но исчерпывающие рекомендации Итальянского общества анестезии, аналгезии, реанимации и интенсивной терапии.¹¹⁴

Когда болезнь прогрессирует до тяжелого фенотипа, поддерживающее лечение включает использование кислородной терапии, если SpO₂ составляет <92% в воздухе помещения²³, а также гемодинамическую поддержку. Ранняя интубация и инвазивная механическая вентиляция легких необходимы для людей с прогрессирующими симптомами и повышенным потреблением кислорода. Высокопоточная назальная оксигенация и неинвазивная вентиляция с положительным давлением (NIPPV) могут играть значительную роль у некоторых пациентов, особенно там, где ресурсы на искусственную вентиляцию могут быть растянуты. ВОЗ рекомендует использовать стратегию вентиляции для защиты

лёгких. Консервативное использование внутривенных жидкостей, направленное на поддержание тканевой перфузии, но влияющее на отрицательный баланс жидкости способствует восстановлению легких.²³ В тяжелых случаях может потребоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в соответствии со стандартными показаниями, но ее следует рассматривать на ранней стадии (вено-венозный режим, можно начинать до интубации).

Поскольку поражение сердца широко распространено, лечение сердечной недостаточности должно быть начато в случае необходимости. Точно так же необходимы антибиотики широкого спектра действия / противогрибковое лечение и лечение аритмий. Наконец, из-за растущих доказательств того, что ДВС-синдром является причиной повреждения органов, следует рассмотреть возможность применения антикоагулянтной терапии.

Примерно 75% китайских пациентов в ранней когорте получали противовирусную терапию.^{6,32,43,113} Итальянская рекомендация состоит в том, чтобы начать лечение антивирусной терапией, когда COVID-19 подтвержден у пациентов с легкими симптомами, но не в группе высокого риска смертности или с умеренными / тяжелыми признаками инфекции. Многочисленные противовирусные методы лечения использовались для ограничения репликации вируса. К ним относятся ингибиторы протеазы, такие как липонавир / ритонавир (используемый для лечения ВИЧ).

Однако недавнее быстрое рандомизированное не плацебо-контролируемое исследование, включающее 100 пациентов в каждой группе, не выявило различий в результатах.¹¹⁶ Ремдесивир является нуклеотидным аналогом и ингибитором полимеразы, который ранее использовался для экспериментального лечения лихорадки Эбола в ходе крупного клинического исследования III фазы.¹¹⁷ Хотя ремдесивир имел приемлемый профиль безопасности, исследования в группе, получавшей ремдесивир (GS-5734), были остановлены из-за более высокой противовирусной эффективности моноклональных антител в испытании. Наконец, было высказано предположение, что хлорохин или гидроксихлорохин обладают противовирусной активностью в отношении многих РНК-вирусов, включая SARS и SARS-CoV-2, благодаря повышению pH в эндосомах и вмешательству в процесс гликозилирования.¹¹⁸

Тем не менее, никогда не было доказано, что хлорохин или гидроксихлорохин обладают противовирусным эффектом *in vivo*. При альфа-вирусной инфекции был выявлен противовирусный эффект препарата *in vitro*, но было обнаружено, что он не был связан с клиническими эффектами в рандомизированном клиническом исследовании и может даже быть ассоциирован с длительной вирусемией *in vivo*.¹¹⁹

Хотя эти наблюдения нельзя напрямую перевести на COVID-19, в настоящее время проводятся крупные испытания фазы III с гидроксихлорохином, которые сообщают о возможной терапевтической ценности этого подхода. Это включает недавно начатое исследование «Химиопрофилактика гидроксихлорохином медицинского персонала, контактирующего с COVID-19 пациентами» (испытание PHYDRA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04318015).

Поскольку цитокиновый шторм, по-видимому, является ключевым патогенетическим процессом у пациентов с быстрым ухудшением состояния, были опробованы подходы иммуносупрессии и иммуномодуляции. Туда же были включены глюкокортикоиды, которые рекомендованы китайскими руководствами, но не итальянскими. Пациенты с признаками фиброза легких или тяжелой сердечной недостаточностью в ОИТ могут извлечь пользу из этого подхода. Метилпреднизолон использовался в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами при лечении пациентов с фульминантным миокардитом.¹¹⁸ Используемая иммуномодулирующая терапия включала моноклональные антитела против IL-6R (см. выше). IFN β , зарегистрированный для лечения рассеянного склероза, усиливает активность супрессорных Т-клеток, снижая выработку провоспалительных цитокинов. Он также может быть полезен пациентам с миокардитом, у которых развивается систолическая дисфункция левого желудочка; однако в настоящее время опыт применения ограничен энтеровирусами.¹²⁰ Его также пытаются использовать в качестве ингаляционного препарата. Наконец, 27% китайских пациентов в ранней когорте получили внутривенно иммуноглобулины. Этот подход основан на доказательстве их положительного эффекта в случаях миокардита, вызванного дилатационной кардиомиопатией, и рекомендуется в случаях вирусного миокардита, который не поддается стандартной терапии сердечной недостаточности.¹²¹

Список запланированных, текущих и завершенных клинических испытаний можно найти по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=> В дополнение к многочисленным продолжающимся клиническим испытаниям в новом исследовании в Европе будут изучены эффекты APN01, рекомбинантного форма человеческого ACE2 (rhACE2) (clintrialsarena.com). HrACE2 имеет двойной режим действия. Во-первых, он способен блокировать инфицирование клеток-хозяев SARS-CoV-2, а во-вторых, он может уменьшить повреждение легких посредством защиты эндогенного ACE2. Фаза II клинического испытания будет проводиться в Германии, Австрии и Дании.

Кардиоваскулярные эффекты потенциальной терапии COVID-19

Потенциальная терапия для COVID-19, описанная выше, имеет важные побочные кардиоваскулярные эффекты и кардиотоксичность, а также сопутствующих заболеваний, которые требуют осторожного применения или избегания этих препаратов, как указано в таблице 6. Следует отметить, что данные об этих побочных эффектах и токсичности получены у пациентов, которые получают эти препараты на длительной основе для лечения аутоиммунных заболеваний (хлорохин / гидроксихлорохин, роцилизумаб), гепатита (рибавирин, ИФН-α) или ВИЧ-инфекции (лопинивир / ритонивир). Таким образом, эффект кратковременного использования этих препаратов для пациентов без этих основных условий неясен. Ремдесивир является экспериментальным препаратом, используемым для лечения лихорадки Эбола¹¹⁷. Таким образом, его кардиоваскулярные эффекты и токсичность неизвестны. Противомаларийные препараты хлорохин и гидроксихлорохин в последнее время получили значительное внимание и интерес для лечения и возможной профилактики COVID-19. Тем не менее, на сегодняшний день данные в поддержку этих препаратов являются слабыми, а их кардиотоксичность значительна. Систематический обзор литературы, выполненный для пациентов, получавших эти препараты, хотя и в течение длительного периода времени (в среднем 7 лет) и с высокой кумулятивной дозой, продемонстрировал нарушения проводимости в качестве основного побочного эффекта (85%).¹²² Другие неблагоприятные кардиальные события включали желудочковую гипертрофию (22%), гипокинезию (9,4%), сердечную недостаточность (26,8%), легочную артериальную гипертензию (3,9%) и дисфункцию клапанов (7,1%). Функция сердца нормализовывалась у значительного числа пациентов (44,9%) после отмены хлорохина и гидроксихлорохина, в то время как у других продолжали наблюдаться необратимые повреждения (12,9%) или смерть (30,8%).¹²² Таким образом, следует тщательно рассмотреть использование этих препаратов, особенно без более точных данных об их эффективности. Следует отметить, что лечение тоцилизумабом оказывает влияние на липидный обмен у пациентов с ревматоидным артритом (РА). После применения тоцилизумаба уровень общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП были повышены, а уровень биомаркеров сердечно-сосудистого риска, таких как ЛПВП сывороточного амилоида А (HDL-SAA), секреторная фосфолипаза А2 группы IIА и липопротеин (а), были значительно снижены.¹²³ Совсем недавно клиническое исследование ENTRACE подтвердило кардиоваскулярную безопасность тоцилизумаба у пациентов с РА;¹²⁴ однако, до настоящего времени IL-6 в качестве таргетной молекулы не был протестирован на предмет вторичной профилактики при ССЗ.

Наблюдение за пациентами с кардиоваскулярными поражениями при COVID-19

Несмотря на то, что в настоящее время нет никаких рекомендаций, основанных на фактических данных, принимая во внимание клиническую картину заболевания, разумно предложить, что пациенты, у которых изначально было поражение сердца, должны проходить осмотр каждые 1-3 месяца. Периодическая оценка, в дополнение к детальному анамнезу и физикальному обследованию, должна включать ЭКГ с 12 отведениями и 2D / доплеровскую эхокардиографию¹²⁵ или, предпочтительно, МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением с гадолинием. При необходимости следует начинать и поддерживать соответствующую терапию сердечной недостаточности, а также разрабатывать планы по оптимизации доз. Пациентам следует дать стандартный совет относительно физической активности. Что касается неизвестных отдаленных последствий применения COVID-19, следует регулярно оценивать риск ССЗ у всех пациентов, которые выжили после COVID-19.

Этические дилеммы, возникшие при COVID-19

COVID-19 приносит беспрецедентные этические проблемы и ситуации, с которыми сталкиваются медицинские работники во всем мире. В свете огромного дисбаланса между терапевтическими потребностями и доступностью ресурсов, беспрецедентного по масштабу для нашего поколения, Итальянское общество анестезиологов и реаниматологов (SIAARTI)¹²⁶ вместе с другими национальными обществами выступило с этическим заявлением, направленным на то, чтобы гарантировать правильную психологическую основу для врачей, которые в огромной степени подвержены необходимости применять жесткие правила сортировки, сталкиваясь с огромными этическими дилеммами.¹²⁶ Они вытекают из того факта, что потребность в интенсивной терапии должна быть интегрирована с другими элементами «клинической пригодности», таким образом, включая: тип и серьезность заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, нарушения других органов и систем и обратимости этих нарушений¹²⁶. В нынешней ситуации клиницисты столкнулись с проблемой обоснования критериев для максимально экстренной сортировки, не будучи привыкшими к этому ни с точки зрения деонтологической этики, ни с точки зрения полученного образования.¹²⁶

Влияние COVID-19 на плановую и неотложную помощь в кардиологических отделениях

При подготовке к пандемии COVID-19 многим поставщикам медицинских услуг пришлось сократить объем амбулаторных услуг, а также отложить отдельные кардиологические процедуры и операции. В некоторых случаях это привело к

позитивной интеграции технологий и развитию виртуальных клиник¹²⁷. Однако использование виртуальных клиник не было универсальным и также было скомпрометировано перераспределением рабочей силы для оказания помощи в борьбе с пандемией. Долгосрочные клинические последствия сокращения масштабов амбулаторной деятельности, сокращения доступа к диагностике и отсрочки рутинных процедур, вероятно, будет значительным и выйдет за пределы пандемии. Аналогичным образом, воспринимаемый риск подвергнуться заражению COVID-19 привел к снижению или задержке в предоставлении экстренной кардиологической помощи, что, вероятно, будет способствовать сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

Последствия социального дистанцирования для ССЗ

Значение COVID-19 шире, чем влияние заболевания на отдельных пациентов. Практически во всех странах, затронутых этим заболеванием, разработаны стратегии смягчения и сдерживания, основанные на социальном дистанцировании. Последствия социального дистанцирования могут быть серьезными. Как экспериментальные, так и клинические исследования показали влияние социальной изоляции и одиночества на познание и память,^{128–132} метаболических расстройств,^{133–136} рак,^{137–139} и иммунные расстройства.^{139–141} В контексте ССЗ отсутствие позитивных взаимоотношений и снижение вероятности взаимодействия с другими людьми (социальное дистанцирование) были определены в качестве основных факторов риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний^{142–151}. Недавний мета-анализ, включающий в общей сложности 181006 участников¹⁵², показал, что риск развития ишемической болезни сердца и инсульта увеличились на 29% и 32% соответственно у одиноких и социально изолированных людей. Аналогичные результаты были получены в результате анализа Биобанка Великобритании.¹⁵³

Механизмы пагубных эффектов социальной изоляции многочисленны и связаны с активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси (НРА),^{154–157} изменений в симпатическом тоне сосудов,^{148,158,159} повышенных уровней кортизола,^{156,160,161} и сниженной чувствительностью рецептора глюкокортикоидов.^{162–165} Стратегии социального дистанцирования, используемые в COVID-19, должны учитывать эти эффекты и стремиться смягчать их, используя имеющиеся технологические достижения.

Ключевые вопросы, на которых нет ответа

В этом всеобъемлющем обзоре авторы стремились осветить современное состояние информации, касающейся COVID-19 и ССЗ (Таблица 7). Наше понимание риска ССЗ и последствий заражения COVID-19 постоянно развивается. Тем не

менее, есть много пробелов в знаниях, и есть много вопросов, которые остаются без ответа. Ниже обозначены несколько актуальных неизвестных явлений в данный момент.

Какие факторы, генетические или иные, влияют на индивидуальную изменчивость восприимчивости к COVID-19, его тяжесть или клинические исходы? Механизмы, с помощью которых наличие ССЗ ухудшает прогноз в COVID-19, неизвестны. Остается также выяснить, в какой степени отдельные ССЗ усугубляются COVID-19. Существующая гипертония и ССЗ увеличивают риск инфекции и / или ухудшают течение болезни? Связана ли тяжесть ССЗ с высокими уровнями экспрессии АПФ2 - рецептора SARS-CoV-2 - в сердце и кровеносных сосудах? Как влияют (если таковые имеются) ингибиторы РААС на восприимчивость к COVID-19 и его клинические исходы? Какие факторы или методы лечения ССЗ могут оказывать защитное действие против COVID-19 и его клинические исходы? Как существующее ССЗ отрицательно влияет на поражение сердца? Какие системные знания могут быть получены об этом патогене, чтобы продвинуть наше понимание риска ССЗ при SARS-CoV-2, гриппе и других вирусных инфекций в будущем? Наконец, возможно, остается наиболее важный вопрос: каковы детерминанты гетерогенных ответов хозяина на инфекцию SARS-CoV-2? Ответы будут найдены в комплексных подходах по кардиоваскулярному иммунологическому идентификатору (ID) и другим экспертным знаниям. Использование систем, основанных на методах *insilico* без гипотез, будет иметь важное значение. Эта пандемия не похожа ни на одну другую, поскольку она протекает в те времена, когда человечество обладает впечатляющими данными в области молекулярных наук и информативными инструментами. Это серьезное испытание нашей способности использовать такой потенциал для величайшего блага.

На эти вопросы нужно ответить с применением достижений науки высочайшего класса и клинических исследований, поскольку нынешняя пандемия коронавируса может быть не послед

Подтверждения

Благодарности

Эта работа была поддержана Европейским советом по научным исследованиям (TJGInflammaTENSION: ERC-CoG-726318), Британским фондом по борьбе с сердечными заболеваниями (Guzik-FS / 14/49/30838, RE / 18/6/34217 для RT, TG и CB; BHF RE / 18/634217 до FMB и PG / 19/84/34771 до PM и T.J.G.) и Советом по исследованиям в области медицины (MC_UU_12014 / 1 до E.T. и MC_UU_12014 / 7 до D.B.).

Конфликт интересов: не заявлено

Таблица 3. Время от начала заболевания до появления осложнения (адаптировано из Zhou et al .; n = 191; выжили = 137; умерли = 54)

Все (191)		Не выжившие (54)	
Сепсис		В 59%: 9 дней (7–13)	В 100%: 10 дней (7–14)
ОРДС (ARDS)		В 31%: 12 дней (8–15)	В 93%: 12 дней (8–15)
Острое повреждение миокарда		В 17%: 15 дней (10–17)	В 59%: 14.5 дней (9.5–17)
Вторичная инфекция		В 15%: 15 дней (13–19)	В 50%: 15 дней (13–19)
Острая почечная недостаточность (AKI)		В 15%: 15 дней (13–19)	In 50%: ? дней (?)

Таблица 4. Диагностические тесты у пациентов с COVID-19 и поражением сердечно-сосудистой системы

NT-pro BNP/BNP*	Противоречивые данные по уровню NT-proBNP. В когорте MERS-CoV уровень NT-proBNP был повышен, но он может быть нормальным у пациентов с COVID-19. Более высокие уровни NT-proBNP в китайской когорте связаны с большей потребностью в интенсивной терапии.
Тропонин*	Высокочувствительный анализ тропонина может быть полезен для оценки риска у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, и для выявления лиц бессимптомным повреждением миокарда.
D-димер	Отчеты о первоначальной вспышке в Ухане показывают ключевую взаимосвязь с потребностью в ОИТ и смертности.
Прокальцитонин	Маркер бактериальной инфекции; он чаще встречается у пациентов, которым потребуется помощь в ОИТ
Общий анализ крови	Часто проявляется лейкопения / лимфоцитопения Низкий уровень тромбоцитов, связан с неблагоприятным исходом
IL-6	Данные взяты из исследований, где было доступно; высокие концентрации связаны с неблагоприятным исходом.
Ферритин	Маркер неблагоприятного исхода; у пациентов с COVID-19 были очень значительные изменения.
Томография сердца	Следует учитывать в сомнительных случаях, у пациентов с повышенным уровнем тропонинов с признаками и без признаков обструктивной болезни коронарной артерии (позиция EACVI 166)
ЭКГ (ECG)	В MERS-CoV ЭКГ с 12 отведениями обычно показывает диффузную инверсию зубца Т там, где имеется поражение миокарда; инверсия может быть динамичной. Также были описаны изменения для COVID-19.
Эхокардиография	Может проявляться глобальная или региональная систолическая дисфункция миокарда с перикардальным экссудатом или без него и наоборот.
* На данный момент ACC (Американская коллегия кардиологов) советует отказаться от рутинного измерения тропонина или BNP (ACC 18.03).	

Таблица 5. Предлагаемые исследования по подозрению на миокардит у пациентов с COVID-19

--

ЭКГс 12 отведениями on initial visit and periodically, as needed.

Определение высокочувствительного сердечного тропонина (I) в сыворотке, NT-proBNP (по индексу клинического подозрения).

Эхокардиография для оценки глобальных и региональных нарушений движения стенок и их функций

Мониторинг сердечного ритма.

Определение титров кардиальных аутоантител может быть полезно, но не в острой фазе

Таблица 6 Потенциальные подходы в терапии COVID-19 и их сердечно-сосудистые эффекты

	Побочные эффекты на CCC	Негативное влияние/кардиотоксичность	Использовать осторожностью избегать при наличии	с или
Противомалярийные препараты				
Хлорохин/ гидроксихорохин	Удлинение интервала QT	Кардиомиопатия/сердечная недостаточность	Кардиомиопатия	
	Тромбоцитопения	Нарушения проводимости (блокада пучка ветвей / AV(атриовентрикулярная блокада) блокада)	Желудочковая аритмия	
	Анемия	Двунаправленная тахикардия	Нескорректированная гипокалиемия и гипомагниемия	
		Желудочковая аритмия	Брадикардия (<50 ударов в минуту)	

Одновременный прием
лекарств, удляющих
интервал QT

Заболевания печени и
совместное применение с
другими гепатотоксическими
препаратами

Противовирусные препараты

Рибавирин

Тромбоцитопения

Гемолитическая
анемия

Анемия может привести к
ухудшению течения ИБС, что
приведёт к инфаркту миокарда
(МИ).

Ишемическая болезнь сердца

Лопинивир/ритон
ивир

Гиперлипидемия

Гепатотоксичность

Поражение проводящей
системы

Гипертриглицериде
мия

Удлинение интервалов QT и PR

Ишемическая болезнь сердца

Двунаправленная тахикардия

Кардиомиопатия или
структурное заболевание
сердца

Вторая и третья степень AV-
блокады

Нескорректированная
гипокалиемия и
гипомагниемия

Одновременный прием
лекарств, удлиняющих
интервал QT или PR

Ремдесивир

Не известно

Не известно

Не известно

Биологические препараты

Тоцилизумаб

Гипертензия

Тромбоцитопения

Повышенный
уровень
печеночных
трансаминаз

Гепатотоксичность

Повышенный уровень
печеночных трансаминаз

Гиперлипидемия

Интерферон
альфа 2В

Гипертензия

Гепатотоксичность

Декомпенсированный цирроз
печени

Тромбоцитопения

Дисфункция
железы

щитовидной

Нарушения
деятельности

сердечной

Анемия

Перикардит

Повышенный
уровень
печеночных
трансаминаз

Ишемические
геморрагические
цереброваскулярные
нарушения

и

Гипертриглицериде
мия

Аритмия

Ишемия миокарда/инфаркт

Кардиомиопатия

Таблица 7. Резюме текущих ключевых рекомендаций в диагностике и лечении COVID-19

Ключевые моменты:

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют повышенный риск развития тяжелой формы COVID-19 и её осложнений. В этой группе пациентов следует проводить интенсивные профилактические меры в соответствии с руководящими принципами ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). Это должно включать более широкое использование средств телемедицины в повседневном мониторинге пациентов во время вспышки эпидемии, чтобы ограничить её воздействие.

Неоднородность ответов между отдельными пациентами указывает на то, что вряд ли это можно рассматривать как фенотип одного заболевания. Особенности хозяина способствуют более или менее серьезному прогрессированию заболевания.

К наиболее распространенным кардиальным осложнениям относятся аритмия (фибрилляция предсердий (AF), желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), повреждение сердца (повышенный уровень hs-cTnI и СК (креатинкиназы)), молниеносный миокардит и сердечная недостаточность.

Кардиальные осложнения часто появляются через 15 дней после начала лихорадки (симптомы)

Оценка кардиального повреждения (особенно уровней TnI) сразу после госпитализации для COVID-19, а также мониторинг во время пребывания в больнице могут помочь в идентификации подгруппы пациентов с возможным кардиальным повреждением и, таким образом, предсказать прогрессирование осложнений COVID-19.

Некоторые из лекарств, используемых в лечении COVID-19, могут способствовать кардиотоксичности, в то время как их эффективность в лечении COVID-19 не подтверждена.

Сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания

Гипертензия является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, связанных с риском, но эта связь обусловлена возрастом. Не ясно, является ли артериальная гипертензия независимым от возраста фактором риска неблагоприятных исходов, связанных с COVID-19. В качестве меры предосторожности важно, чтобы гипертензия оставалась хорошо контролируемой.

Не существует доказательств того, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ACEIs) или блокаторами рецепторов ангиотензина-II (ARBs) связано с неблагоприятным прогнозом, поэтому пациенты не должны прекращать принимать эти препараты.

Основываясь на экспериментальных данных, полученных для других заболеваний, приём препаратов ARBs, а также, возможно, ACEIs, может оказывать потенциально защитное влияние на течение COVID-19.

COVID-19 может привести к нестабильности бляшек и инфаркту миокарда, который является частой причиной смерти у пациентов с SARS / COVID-19. Однако доказательства эффективности первичного чрескожного коронарного вмешательства (PCI) при инфаркте миокарда 2 типа (2 MI) во время острого вирусного заболевания ограничены.

Молекулу ACE2 можно рассматривать как "Золушку кардиоваскулярной медицины". Молекула, которая недооценивается при сердечно-сосудистой патологии, занимает центральное место в понимании и потенциальной борьбе с COVID-19.

Ссылки

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
2. John Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (28 March 2020).
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
5. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
7. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145–151.
8. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pan-demic. *J Am Coll Cardiol* 2020;doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–273.
10. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repur- . posing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020;6:14.
11. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conforma-tion. *Science* 2020;367:1260–1263.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2

and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

13. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214–217.

14. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–1567.

15. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

16. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.

17. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary micro-vascular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2020;116:856–870.

18. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; doi: 0.1097/CM9.0000000000000744.

19. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol* 2019;93:e01815–18.

20. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R Jr, Nunneley JW, Barnard D, Pohlmann S, McKerrow JH, Renslo AR, Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015;116:76–84.

21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;doi: 10.1001/jama.2020.1585.

22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

23. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> 2020.

24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; doi: 10.7326/M20-0504.
25. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis* 2020;20:510.
26. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;doi: 10.3348/kjr.2020.018.
27. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;doi: 10.1001/jama.2020.5394.
28. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020;41:145–151.
29. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:x.
30. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30257-7.
31. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Cro S, Damasceno A, Kruger R, Nilsson PM, Prabhakaran D, Ramirez AJ, Schlaich MP, Schutte AE, Tomaszewski M, Touyz R, Wang JG, Weber MA, Poulter NR, May Measurement Month Investigators. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2019;40:2006–2017.
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
33. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer T, Wang J, Burnier M. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. Cardiovasc Res* 2020;doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
34. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
35. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111:2605–2610.

36. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin–angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin–angiotensin system blockers. *Hypertension* 2020;HYPERTENSIONAHA12015082.
37. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43: 219–222.
38. Chen DJ, Li X, Song PS, Hu CJ, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020;doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
39. Drummond G, Vinh A, Guzik T, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19:517–532.
40. Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, Engel N, Laroumanie F, Xiao L, Elijevich F, Laffer CL, Gnecco JS, Noonan J, Maffia P, Jasiewicz-Honkisz B, Czesnikiewicz-Guzik M, Mikolajczyk T, Sliwa T, Dikalov S, Weyand CM, Guzik TJ, Harrison DG. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res* 2018;114:1547–1563.
41. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB, Welsh P, Maffia P, Erdmann J, Tomaszewski M, Caulfield MJ, Sattar N, Holmes MV, Guzik TJ. White blood cells and blood pressure: a Mendelian randomization study. *Circulation* 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
42. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8 β T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62:126–133.
43. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
45. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA, Yu PC, Jaffe AS, Barac S, Bock L, Badertscher P, du Fay de Lavallaz J, Marbot S, Szargy L, Bolliger D, Rentsch K, Twerenbold R, Hammerer-Lercher A, Melo ES, Calderaro D, Duarte AJ, de Luccia N, Caramelli B, Mueller C, TropoVasc and BASEL-PMI Investigators. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *Am Heart J* 2018;203:67–73.
46. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
47. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;doi: 10.1093/cvr/cvaa078.

48. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
50. Gallagher S, Jones DA, Anand V, Mohiddin S. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart* 2012;98:974–981.
51. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:779–792.
52. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34: 497–503.
53. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dys-function. *Circulation* 2005;112:1965–1970.
54. Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:64.
55. Gangaplara A, Massilamany C, Brown DM, Delhon G, Pattnaik AK, Chapman N, Rose N, Steffen D, Reddy J. Coxsackievirus B3 infection leads to the generation of cardiac myosin heavy chain-alpha-reactive CD4 T cells in A/J mice. *Clin Immunol* . 2012;144:237–249.
56. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, Stavrakis S, Kosanke SD, Shevach EM, Fairweather D, Stoner JA, Cox CJ, Cunningham MW. Cardiac myosin–Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight* 2016;1:doi: 10.1172/jci.insight.85851.
57. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:171–176.
58. Cole JE, Park I, Ahern DJ, Kassiteridi C, Danso Abeam D, Goddard ME, Green P, Maffia P, Monaco C. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. *Cardiovasc Res* 2018;114: 1360–1371.
59. Steven S, Dib M, Hausding M, Kashani F, Oelze M, Kroller-Schon S, Hanf A, Daub S, Roohani S, Gramlich Y, Lutgens E, Schulz E, Becker C, Lackner KJ, Kleinert H, Knosalla C, Niesler B, Wild PS, Munzel T, Daiber A. CD40L controls obesity-associated vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in high fat diet-treated and db/db mice. *Cardiovasc Res* 2018;114:312–323.
60. Kusters PJH, Lutgens E, Seijkens TTP. Exploring immune checkpoints as potential therapeutic targets in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018;114:368–377.
61. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, HKU/ UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community out-break of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361:1767–1772.

62. Levy BI, Heusch G, Camici PG. The many faces of myocardial ischaemia and angina. *Cardiovasc Res* 2019;115:1460–1470.
63. Carnevale D, Wenzel P. Mechanical stretch on endothelial cells interconnects innate and adaptive immune response in hypertension. *Cardiovasc Res* 2018;114: 1432–1434.
64. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575–584.
65. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:443–452.
66. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.
67. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
68. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Back M, Binder CJ, Van den Bossche J, Daniel C, Dumitriu IE, Hoefer I, Libby P, O'Neill L, Weber C, Evans PC. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2019;115:1385–1392.
69. Ketelhuth DFJ. The immunometabolic role of indoleamine 2,3-dioxygenase in atherosclerotic cardiovascular disease: immune homeostatic mechanisms in the artery wall. *Cardiovasc Res* 2019;115:1408–1415.
70. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018;23:943–947.
71. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–1034.
72. Gast M, Rauch BH, Nakagawa S, Haghikia A, Jasina A, Haas J, Nath N, Jensen L, Stroux A, Böhm A, Friebel J, Rauch U, Skurk C, Blankenberg S, Zeller T, Prasanth KV, Meder B, Kuss A, Landmesser U, Poller W. Immune system-mediated atherosclerosis caused by deficiency of long non-coding RNA MALAT1 in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res* 2019;115:302–314.
73. Gast M, Rauch BH, Haghikia A, Nakagawa S, Haas J, Stroux A, Schmidt D, Schumann P, Weiss S, Jensen L, Kratzer A, Kraenkel N, Müller C, Bornigen D, Hirose T, Blankenberg S, Escher F, Kuhl AA, Kuss AW, Meder B, Landmesser U, Zeller T, Poller W. Long noncoding RNA NEAT1 modulates immune cell functions and is suppressed in early onset myocardial infarction patients. *Cardiovasc Res* 2019; 115:1886–1906.
74. van Koevorden ID, de Bakker M, Haitjema S, van der Laan SW, de Vries JPM, Hoefer IE, de Borst GJ, Pasterkamp G, den Ruijter HM. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque

inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2019;115:453–462.

75. Penson P, Long DL, Howard G, Howard VJ, Jones SR, Martin SS, Mikhailidis DP, Muntner P, Rizzo M, Rader DJ, Safford MM, Sahebkar A, Toth PP, Banach M. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipo-protein cholesterol in the REasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Cardiovasc Res* 2019;115:204–212.

76. Crnko S, Ernens I, Van Laake LW. New dimensions in circadian clock function: the role of biological sex. *Cardiovasc Res* 2018;114:203–204.

77. Ziegler L, Gajulapuri A, Frumento P, Bonomi A, Wallen H, de Faire U, Rose-John S, Gigante B. Interleukin 6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events. *Cardiovasc Res* 2019;115:213–221.

78. Hofmann P, Sommer J, Theodorou K, Kirchhof L, Fischer A, Li Y, Perisic L, Hedin U, Maegdefessel L, Dimmeler S, Boon RA. Long non-coding RNA H19 regulates endo-thelial cell aging via inhibition of STAT3 signalling. *Cardiovasc Res* 2019;115:230–242.

79. Ferrante G, Condorelli G. Interleukin-6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events: a new avenue for atheroprotection? *Cardiovasc Res* 2019;115:8–9.

80. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poor G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977.

81. Kishimoto T. Discovery of IL-6 and development of anti-IL-6R antibody. *Keio J Med* 2019;68:96.

82. The Chinese National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment–American College of Cardiology. 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/11/22/chinese-clinical-guidance-for-covid-19-pneumonia-diagnosis-and-treatment>

83. Jamal FA, Khaled SK. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;doi: 10.1007/s11899-020-00567-4.

84. Wang HX, Li WJ, Hou CL, Lai S, Zhang YL, Tian C, Yang H, Du J, Li HH. CD1d-dependent natural killer T cells attenuate angiotensin II-induced cardiac remodeling via IL-10 signaling in mice. *Cardiovasc Res* 2018;115:83–93.

85. van der Heijden C, Deinum J, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP. The mineralo-corticoid receptor as a modulator of innate immunity and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018;114:944–953.

86. Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE, Lundberg AM, Ostberg T, Yan ZQ, Kuchroo VK, Hansson GK, Wahren-Herlenius M. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res* 2018;114:158–167.

87. Chou CH, Hung CS, Liao CW, Wei LH, Chen CW, Shun CT, Wen WF, Wan CH, Wu XM, Chang YY, Wu VC, Wu KD, Lin YH, TAIPEI Study Group. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2018; 114:690–702.
88. Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996;105:112–119.
89. van Tits LJ, Stienstra R, van Lent PL, Netea MG, Joosten LA, Stalenhoef AF. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2. *Atherosclerosis* 2011;214: 345–349.
90. Sukovich DA, Kauser K, Shirley FD, DelVecchio V, Halks-Miller M, Rubanyi GM. Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1498–1505.
91. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2364–2367.
92. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tietge UJ, Schieffer B, Grote K. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:281–290.
93. Nishihara M, Aoki H, Ohno S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Imaizumi T, Fukumoto Y. The role of IL-6 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice. *PLoS One* 2017;12:e0185923.
94. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:3493–3500.
95. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hir M, Thuillet R, Jutant EM, Fadel E, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2018;128:1956–1970.
96. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, Pfister R, Mooijaart SP, Ireland HA, Leusink M, Langenberg C, Li KW, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Hardy J, Nalls MA, Li YR, Lowe G, Stewart M, Bielinski SJ, Peto J, Timpson NJ, Gallacher J, Dunlop M, Houlston R, Tomlinson I, Tzoulaki I, Luan J, Boer JM, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Ferrucci L, Bandenelli S, Tanaka T, Meschia JF, Singleton A, Navis G, Mateo Leach I, Bakker SJ, Gansevoort RT, Ford I, Epstein SE, Burnett MS, Devaney JM, Jukema JW, Westendorp RG, Jan de Borst G, van der Graaf Y, de Jong PA, Mailand- . van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Stephens JW, Eaton CB, Robinson JG, Manson JE, Fowkes FG, Frayling TM, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Redline S, Lange LA, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Benjamin EJ, Whittaker JC, Hamsten A, Dudbridge F, Delaney JA, Wong A, Kuh D, Hardy R, Castillo BA, Connolly JJ, van der Harst P, Brunner EJ, Marmot MG, Wassel CL, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki

M, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Hakonarson H, Reiner AP, Keating BJ, Sattar N, Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379:1214–1224.

97. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, Gao P, Saleheen D, Rendon A, Nelson CP, Braund PS, Hall AS, Chasman DI, Tybjaerg-Hansen A, Chambers JC, Benjamin EJ, Franks PW, Clarke R, Wilde AA, Trip MD, Steri M, Witteman JC, Qi L, van der Schoot CE, de Faire U, Erdmann J, Stringham HM, Koenig W, Rader DJ, Melzer D, Reich D, Psaty BM, Kleber ME, Panagiotakos DB, Willeit J, Wennberg P, Woodward M, Adamovic S, Rimm EB, Meade TW, Gillum RF, Shaffer JA, Hofman A, Onat A, Sundstrom J, Wassertheil-Smoller S, Mellstrom D, Gallacher J, Cushman M, Tracy RP, Kauhanen J, Karlsson M, Salonen JT, Wilhelmsen L, Amouyel P, Cantin B, Best LG, Ben-Shlomo Y, Manson JE, Davey-Smith G, de Bakker PI, O'Donnell CJ, Wilson JF, Wilson AG, Assimes TL, Jansson JO, Ohlsson C, Tivesten A, Ljunggren O, Reilly MP, Hamsten A, Ingelsson E, Cambien F, Hung J, Thomas GN, Boehnke M, Schunkert H, Asselbergs FW, Kastelein JJ, Gudnason V, Salomaa V, Harris TB, Kooner JS, Allin KH, Nordestgaard BG, Hopewell JC, Goodall AH, Ridker PM, Holm H, Watkins H, Ouwehand WH, Samani NJ, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Harari O, Danesh J. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379:1205–1213.

98. Maffia P, Guzik TJ. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J* 2019;40:2492–2494.

99. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.

100. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658–12664.

101. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JAA, Zaki A, Fouchier RAM, Thiel V, Drosten C, Rottier PJM, Osterhaus ADME, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251–254.

102. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Med* 2005;11:875–879.

103. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–116.

104. de Lang A, Osterhaus AD, Haagmans BL. Interferon-gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology* 2006;353:474–481.

105. Zulli A, Burrell LM, Widdop RE, Black MJ, Buxton BF, Hare DL. Immunolocalization of ACE2 and AT2 receptors in rabbit atherosclerotic plaques. *J Histochem Cytochem* 2006;54:147–150.

106. Thatcher SE, Gupte M, Hatch N, Cassis LA. Deficiency of ACE2 in bone-marrow-derived cells increases expression of TNF-alpha in adipose stromal cells and augments glucose intolerance in obese C57BL/6 mice. *Int J Hypertens* 2012;2012: 762094.
107. Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan YH, Lee MP, Chan JW, Yiu SF. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108:1798–1803.
108. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82:140–144.
109. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-co-ronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–625.
110. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res* 2018;114:529–539.
111. Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovasc Res* 2018;114:513–528.
112. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, Tikellis C, Grant SL, Lew RA, Smith AI, Cooper ME, Johnston CI. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369–375.
113. Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, Qiao Y, Dai HY, Zhang MX, Zhang L, Liu YF, Wang LC, Liu DS, Deng BP, Zhang YH, Pan CM, Song HD, Qu X, Jiang H, Liu CX, Lu XT, Liu B, Gao F, Dong B. ACE2 overexpression ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of myocardial infarction. *Hum Gene Ther* 2010;21: 1545–1554.
114. SIAARTI, Societa` Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva. Percorso assistenziale per il paziente affetto da COVID-19. http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19_documenti_SIAARTI/Percorso_COVID-19-Sezione_1-_Procedura_Area_Critica_-_Rev_2.0.pdf 2020 (4 April 2020).
115. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80:388–393.
116. Geng L, Wang W, Chen Y, Cao J, Lu L, Chen Q, He R, Shen W. Elevation of ADAM10, ADAM17, MMP-2 and MMP-9 expression with media degeneration features CaCl₂-induced thoracic aortic aneurysm in a rat model. *Exp Mol Pathol* 2010; 89:72–81.
117. Nakkazi E. Randomised controlled trial begins for Ebola therapeutics. *Lancet* 2018; 392:2338.
118. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.

119. Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res* 2013;138:762–765.
120. Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1295–1296.
121. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: focus on i.v. immunoglobulins. *Herz* 2018;43:423–430.
122. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41:919–931.
123. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, Tomsic M, Canhao H, Chatzidionysiou K, Lukina G, Nordstrom DC, Lie E, Ancuta I, Hernandez MV, van Riel PL, van Vollenhoven R, Kvien TK. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1336–1342.
124. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, Musselman D, Brockwell L, Shittu E, Klearman M, Fleming TR. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:31–40.
125. Zuo H, Li R, Ma F, Jiang J, Miao K, Li H, Nagel E, Tadic M, Wang H, Wang DW. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline. *Front Med* 2019;doi: 10.1007/s11684-019-0713-9.
126. Vergano M, Bertolini G, Giannini A, Gristina G, Livigni S, Mistraletti G, Petrini F. Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments, in Exceptional, Resource-Limited Circumstances. *Societa` Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva*.
127. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, Anker S, Bax J, Bohm A, Cowie M, Crawford J, de Groot N, Dilaveris P, Hansen T, Koehler F, Krstacic G, Lambrinou E, Lancellotti P, Meier P, Neubeck L, Parati G, Piotrowicz E, Tubaro M, van der Velde E. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1166–1177.
128. Cacioppo JT, Hawkley LC. Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci* 2009;13:447–454.
129. Liu Y, Lv L, Wang L, Zhong Y. Social isolation induces Rac1-dependent forgetting of social memory. *Cell Rep* 2018;25:288–295.
130. Matthews GA, Nieh EH, Vander Weele CM, Halbert SA, Pradhan RV, Yosafat AS, Glober GF, Izadmehr EM, Thomas RE, Lacy GD, Wildes CP, Ungless MA, Tye KM. Dorsal Raphe dopamine neurons represent the experience of social isolation. *Cell* 2016;164:617–631.
131. Jaremka LM, Peng J, Bornstein R, Alfano CM, Andridge RR, Povoski SP, Lipari AM, Agnese DM, Farrar WB, Yee LD, Carson WE 3rd, Kiecolt-Glaser JK. Cognitive problems among breast cancer survivors: loneliness enhances risk. *Psychooncology* 2014;23:1356–1364.

132. Ellwardt L, Aartsen M, Deeg D, Steverink N. Does loneliness mediate the relation between social support and cognitive functioning in later life? *Soc Sci Med* 2013;98: 116–124.
133. Nonogaki K, Nozue K, Oka Y. Social isolation affects the development of obesity and type 2 diabetes in mice. *Endocrinology* 2007;148:4658–166.
134. Volden PA, Wonder EL, Skor MN, Carmean CM, Patel FN, Ye H, Kocherginsky M, McClintock MK, Brady MJ, Conzen SD. Chronic social isolation is associated with metabolic gene expression changes specific to mammary adipose tissue. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:634–645.
135. Whisman MA. Loneliness and the metabolic syndrome in a population-based sample of middle-aged and older adults. *Health Psychol* 2010;29:550–554.
136. Jaremka LM, Fagundes CP, Peng J, Belury MA, Andridge RR, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Loneliness predicts postprandial ghrelin and hunger in women. *Horm Behav* 2015;70:57–63.
137. Budiu RA, Vlad AM, Nazario L, Bathula C, Cooper KL, Edmed J, Thaker PH, Urban J, Kalinski P, Lee AV, Elishaev EL, Conrads TP, Flint MS. Restraint and social isolation breast cancer mouse model. *Cancer Clin Oncol* 2017;6:12–24.
138. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouch L, Farley D, Penedo F, Bender D, Goodheart M, Buekers TE, Mendez L, Krueger G, Clevenger L, Lubaroff DM, Sood AK, Cole SW. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:250–255.
139. Hawkey LC, Cacioppo JT. Loneliness and pathways to disease. *Brain Behav Immun* 2003;17 Suppl 1:S98–105.
140. Pyter LM, Yang L, McKenzie C, da Rocha JM, Carter CS, Cheng B, Engeland CG. Contrasting mechanisms by which social isolation and restraint impair healing in male mice. *Stress* 2014;17:256–265.
141. Jaremka LM, Fagundes CP, Glaser R, Bennett JM, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Loneliness predicts pain, depression, and fatigue: understanding the role of immune dysregulation. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1310–1317.
142. Steptoe A, Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health* 2013;34:337–54.
143. Leigh-Hunt N, Baggeley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, Caan W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157–171.
144. Heidari Gorji MA, Fatahian A, Farsavian A. The impact of perceived and objective social isolation on hospital readmission in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;60: 27–36.
145. Pantell M, Rehkopf D, Jutte D, Syme SL, Balmes J, Adler N. Social isolation: a predictor of mortality comparable to traditional clinical risk factors. *Am J Public Health* 2013;103:2056–2062.
146. Thurston RC, Kubzansky LD. Women, loneliness, and incident coronary heart disease. *Psychosom Med* 2009;71:836–842.

147. Dennis J, Sealock J, Levinson RT, Farber-Eger E, Franco J, Fong S, Straub P, Hucks D, Song WL, Linton MF, Fontanillas P, Elson SL, Ruderfer D, Abdellaoui A, Sanchez-Roige S, Palmer AA, Boomsma DI, Cox NJ, Chen G, Mosley JD, Wells QS, Davis LK. Genetic risk for major depressive disorder and loneliness in sex-specific associations with coronary artery disease. *Mol Psychiatry* 2019;doi: 10.1038/s41380-019-0614-y.
148. Xia N, Li H. Loneliness, social isolation, and cardiovascular health. *Antioxid Redox Signal* 2018;28:837–851.
149. Vigorito C, Giallauria F. Loneliness, social isolation and risk of cardiovascular disease in the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25: 1384–1386.
150. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99: 2192–217.
151. Knox SS, Uvnas-Moberg K. Social isolation and cardiovascular disease: an atherosclerotic pathway? *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:877–890.
152. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart* 2016;102:1009–1016.
153. Hakulinen C, Pulkki-Raback L, Virtanen M, Jokela M, Kivimäki M, Elovainio M. Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479 054 men and women. *Heart* 2018;104: 1536–1542.
154. Koss KJ, Hostinar CE, Donzella B, Gunnar MR. Social deprivation and the HPA axis in early development. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:1–13.
155. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol* 2015;66:733–767.
156. Stafford M, Gardner M, Kumari M, Kuh D, Ben-Shlomo Y. Social isolation and diurnal cortisol patterns in an ageing cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38: 2737–2745.
157. Hawkley LC, Cole SW, Capitanio JP, Norman GJ, Cacioppo JT. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals. *Horm Behav* 2012;62: 314–323.
158. Lewis R, Wilkins B, Benjamin B, Curtis JT. Cardiovascular control is associated with pair-bond success in male prairie voles. 2017;208:93–102.
159. Custaud MA, Belin de Chantemele E, Larina IM, Nichiporuk IA, Grigoriev A, Duvareille M, Gharib C, Gauquelin-Koch G. Hormonal changes during long-term isolation. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:508–515.
160. Lyons DM, Ha CM, Levine S. Social effects and circadian rhythms in squirrel monkey pituitary–adrenal activity. *Horm Behav* 1995;29:177–190.
161. Vaernes RJ, Bergan T, Warncke M, Ursin H, Aakvaag A, Hockey R. European isolation and confinement study. Workload and stress: effects on psychosomatic and psychobiological reaction patterns. *Adv Space Biol Med* 1993;3:95–120.

162. Murray DR, Haselton MG, Fales M, Cole SW. Subjective social status and inflammatory gene expression. *Health Psychol* 2019;38:182–186.
163. Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—a comprehensive review. *Biomed Pharmacother* 2018;105:1205–1222.
164. Kamal A, Ramakers GM, Altinbilek B, Kas MJ. Social isolation stress reduces hippocampal long-term potentiation: effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. *Neuroscience* 2014;256:262–270.
165. Barik J, Marti F, Morel C, Fernandez SP, Lanteri C, Godeheu G, Tassin JP, Mombereau C, Faure P, Tronche F. Chronic stress triggers social aversion via glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons. *Science* 2013;339:332–335.
166. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, Petersen S, Gimelli A, Haugaa KH, Muraru D, Almeida AG, Schulz-Menger J, Dweck MR, Pontone G, Sade LE, Gerber B, Maurovich-Horvat P, Bharucha T, Cameli M, Magne J, Westwood M, Maurer G, Edvardsen T. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;doi:10.1093/ehjci/jeaa072.
167. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford DM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;doi:10.1001/jama.2020.6775.