

УДК 616.988-06:578.834.1:616.1/.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD622794>

# Повреждения паренхиматозных органов и сердца после COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекций

Р.А. Хохлов<sup>1,2</sup>, М.В. Ярмонова<sup>2</sup>, Л.В. Трибунцева<sup>1</sup><sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;<sup>2</sup> Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр, Воронеж, Россия

## АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре на основании данных литературных источников проведена критическая оценка влияния SARS-CoV-2 и других респираторных вирусов на сердце и паренхиматозные внутренние органы. Выявлены общие и отличительные черты вирусных инфекций, определена частота возникновения цитокинового шторма и «постинфекционного» синдрома, выделены факторы риска развития тяжелой системной реакции и поражения внутренних органов, в частности сердца.

В базах данных MEDLINE/PubMed, eLibrary, Web of Science, Cyberleninca, Openmedcom.ru на английском и русском языках выполнен поиск первичной информации (в полнотекстовых и реферативных базах данных) по выбранным ключевым словам за период с 2003 по 2023 г.

Возбудители острой респираторной вирусной инфекции могут быть причиной не только респираторных, но и кардиальных, гастроэнтерологических, неврологических и других осложнений.

Острые респираторные вирусные инфекции обладают рядом сходств в своем влиянии на паренхиматозные органы. Появление новых вирусов вызывает необходимость их углубленного изучения, при этом важно учитывать как отличительные особенности клинической картины вирусных инфекции, так и общие закономерности их влияния на внутренние органы. В среднесрочной перспективе у пациентов, перенесших COVID-19, может быть сложный характер поражения сердца в виде снижения фракции выброса желудочков, появления перикардального выпота, а также развития разных типов очаговых поражений миокарда. Комбинированный характер повреждения сердца и паренхиматозных органов, по-видимому, связан с фоновыми заболеваниями, а также характером течения вирусной инфекции и терапии. Особенности поражений паренхиматозных органов, а также сердца после острой респираторной вирусной инфекции подлежат дальнейшему изучению, в том числе, их влияния на развитие поздних осложнений.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; инфекционный миокардит; цитокиновый шторм; постковидный синдром.

## Как цитировать

Хохлов Р.А., Ярмонова М.В., Трибунцева Л.В. Повреждения паренхиматозных органов и сердца после COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекций // Российский семейный врач. 2023. Т. 27. № 4. С. 21–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD622794>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD622794>

# Lesions of the heart and parenchymatous organs in patients with COVID-19 and other acute respiratory infections

Roman A. Khokhlov<sup>1,2</sup>, Margarita V. Yarmonova<sup>2</sup>, Ludmila V. Tribuntseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh, Russia

## ABSTRACT

Based on available literature, this study aimed to critically assess the effect of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses on the heart and parenchymatous internal organs, identify their common and distinctive features, assess the frequency of cytokine storm and “post-infection” syndrome, and identify risk factors for severe systemic reaction and damage to internal organs, particularly the heart.

In the databases of MEDLINE/PubMed, eLibrary, Web of Science, CyberLeninka, and Openmedcom.ru, primary information (full-text and abstract databases) in English and Russian was searched using selected keywords from 2003 to 2023.

Acute respiratory viral infection pathogens can cause not only respiratory but also cardinal, gastroenterological, neurological, and other complications.

Acute respiratory viral infections have many similarities in their effects on parenchymal organs. The emergence of new viruses requires in-depth study, and it is important to consider both the distinctive features of the clinical picture of viral infections and the general patterns of influence on internal organs. In the medium term, patients who have COVID-19 may have complex heart damage in the form of a decrease in ventricular ejection fraction, appearance of pericardial effusion, and development of various types of focal myocardial lesions. The combined nature of damage to the heart and parenchymal organs is influenced by background diseases, nature of the course of viral infection, and features of therapy. The features of lesions of parenchymal organs and the heart after acute respiratory viral infection require further study, including their effect on the development of late complications.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; infectious myocarditis, post-COVID-19 syndrome.

## To cite this article

Khokhlov RA, Yarmonova MV, Tribuntseva LV. Lesions of the heart and parenchymatous organs in patients with COVID-19 and other acute respiratory infections. *Russian Family Doctor*. 2023;27(4):21–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD622794>

Received: 29.10.2023

Accepted: 03.12.2023

Published: 25.12.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Человечество неоднократно сталкивалось с тяжелыми пандемиями. Среди них пандемия испанского гриппа в 1918 г., вызванная штаммом вируса гриппа А H1N1, азиатский грипп в 1957 г., вызванный штаммом H2N2, гонконгский грипп 1968 г., возбудителем которого стал вирус H3N2, а также пандемия нового вируса гриппа А 2009–2010 гг., вновь вызванная вирусом H1N1 [1]. Известен также ряд респираторных инфекционных заболеваний, степень тяжести которых варьируется от легкого недомогания до развития пневмонии и полиорганной недостаточности. Пандемия новой коронавирусной инфекции 2020–2021 гг., вызванная SARS-CoV-2, выявила необходимость анализа информации о системном влиянии вирусных инфекций на организм человека для определения общих закономерностей поражения органов и систем.

Ранее при изучении коронавирусных инфекций были описаны варианты развития атипичных пневмоний и тяжелого острого респираторного синдрома: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) в 2002 г. и Middle East Respiratory Syndrome (MERS) в 2012 г. [2].

Представляются актуальными сравнение патогенности SARS CoV-2 с другими респираторными вирусами (SARS CoV, MERS-CoV, вирусом гриппа А H1N1, аденовирусом) в отношении развития органных осложнений, а также выделение общих факторов неблагоприятного прогноза. Наряду с изучением наиболее типичных для острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) проявлений, актуален анализ частоты встречаемости и клинической значимости внелегочных поражений, а также особенностей поражения сердца у пациентов через 6–12 мес. после новой коронавирусной инфекции.

В настоящее время проблема вариаций клинических проявлений при COVID-19 достаточно хорошо изучена. В рамках пандемии новой коронавирусной инфекции можно ожидать существенного роста патологии внутренних органов, обусловленных последствиями COVID-19. Сочетание новой коронавирусной инфекцией с сердечно-сосудистыми заболеваниями создает дополнительные

сложности в диагностике, определении приоритетной тактики лечения, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложнена отсутствием строгих клинических исследований, а также наличием противоречивых публикаций в этой области.

Таким образом, с учетом цикличности появления ОРВИ актуально выделение общих характерных черт повреждения сердца и других паренхиматозных органов на основе анализа литературных данных.

В базах данных MEDLINE/PubMed, eLibrary, Web of Science, Cyberleninca, Openmedcom.ru на английском и русском языках проведен поиск первичной информации (в полнотекстовых и реферативных базах данных) по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «COVID-19 / SARS-CoV/ SARS-CoV-2/ MERS-CoV и повреждение паренхиматозных органов» и «инфекционный миокардит, цитокиновый шторм, постковидный синдром» за период публикаций 2003–2023 гг. В результате анализа идентифицированных статей установлено, что только часть из них является обзорными работами, что указывает на необходимость систематизации накопленных данных. В настоящем обзоре суммированы современные литературные данные о частоте повреждения сердца и других внутренних органов, обусловленных ОРВИ и COVID-19. Выделены общие закономерности влияния вирусных агентов на паренхиматозные органы. Представлены данные об особенностях повреждения сердечно-сосудистой системы в течение года после новой коронавирусной инфекции.

## ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Пандемия SARS CoV-2 показала, что способность вируса поражать несколько органов и систем зависит как от особенностей патогенеза ОРВИ, так и от реакции

**Таблица.** Частота поражения паренхиматозных органов при острых респираторных вирусных инфекциях

**Table.** The prevalence of damage to parenchymal organs in acute respiratory viral infections

Вирус	Цитокиновый шторм	Пневмония	Миокардит или миокардиальное повреждение	Панкреатит или повреждение поджелудочной железы	Гепатит или повреждение печени	Спленит или повреждение селезенки	Нефрит или почечное повреждение	Постинфекционный синдром
SARS	4 % [3]	39 % [4]	6 % [5]	5,7 % [6]	19 % [7]	2 % [8]	24 % [9]	12 % [10]
MERS	4,6 % [3]	56 % [4]	8 % [11]	7,3 % [12]	8 % [7]	–	15 % [13]	9 % [10]
SARS CoV-2	5 % [14]	62 % [15]	12 % [16]	Около 1–2 % нетяжелых и 17 % тяжелых случаев COVID-19 [17, 18]	13,3 % [19, 20]	4 % [21]	19 % [22]	21 % [23, 24]
H1N1	3,8 % [25]	31 % [25]	7 % [26]	2,9 % [25]	6,3 % [27]	1,2 % [27]	8,2 % [25]	13,4 % [10]
Аденовирус	1,5 % [28]	10 % [29]	2,2 % [29]	1,2 % [29]	5,9 % [30]	–	2,5 % [30]	11 % [31]

организма-хозяина. Возбудители ОРВИ могут быть причиной не только респираторных, но и кардиальных, гастроэнтерологических, неврологических и других осложнений. Результаты сопоставления частоты поражения основных паренхиматозных органов при наиболее часто возникающих ОРВИ представлены в таблице.

Сходство течения анализируемых ОРВИ в определенной мере обусловлено сигнальной провоспалительной цитокиновой кинетикой (уровнями интерлейкина-1 и -6, фактора некроза опухоли и др.). При вирусных инфекциях, вызванных SARS, SARS CoV-2, MERS-CoV, вирусом гриппа А H1N1, возможен феномен цитокинового шторма (ЦШ) [10, 23].

При тяжелом течении ОРВИ и COVID 19 несомненна роль в альтерации органов и тканей синдрома активации макрофагов (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) и нерегулируемого выброса цитокинов и хемокинов (ЦШ) с нарушением продукции интерлейкинов, функции Т-лимфоцитов, с истощением клеточного иммунного ответа и лимфопенией. Не исключено также развитие вирусиндуцированных аутоиммунных реакций. Прямое и системное поражение эндотелия вирусом SARS-CoV-2 и медиаторами ЦШ (микроангиопатия с повреждением эндотелия, реже — эндотелиит и васкулит), а также активация каскада коагуляции вызывают гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями [32].

При вирусных инфекциях происходит взаимодействие различных факторов адгезии вирусного агента и факторов его проникновения в орган-мишень (роль шиповидного белка или акцессорного белка, каскада Toll-подобных рецепторов). До внедрения в клетку вирусы вырабатывают микропротеазы 2А (угнетающие синтез протеина) и влияют на белок дистрофин, способствующий начальному развитию кардиомиопатий по уникальному клиническому сценарию [33].

Повреждения ткани органов и клеток приводят к высвобождению митохондриальных белков (n-FP, кардиолипина и др.) и митохондриальной ДНК. Эти продукты распада вносят вклад в образование молекулярных паттернов, связанных с повреждениями, стимулирующих врожденный иммунный ответ, активируя Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы, а также cGAS-STING сигнальный путь. В результате увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, интерферонов I типа и хемокинов [23].

В клинической литературе есть данные, указывающие на то, что при коронавирусной, энтеровирусной инфекции, некоторых респираторных заболеваниях (гриппе и др.) респираторные симптомы дополняет влияние и на сердечно-сосудистую систему, что в целом ухудшает состояние и влияет на прогноз [18–20].

Вирусы SARS, MERS, SARS CoV-2 характеризуются значительной частотой поражения легких, печени и почек. Однако эти поражения усиливает реакция симпатоадреналовой системы на интервенцию вируса, а также ЦШ в рамках системного воспалительного ответа и лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие

применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами [3, 7, 14].

В целом частота развития поражения различных систем органов выше у лиц мужского пола старше 40 лет при SARS CoV-2 и старше 50 лет при MERS, страдающих артериальной гипертензией, онкозаболеваниями и коморбидными патологиями. Для вирусов SARS и H1N1 среди факторов более тяжелого течения инфекции можно выделить женский пол и статус медицинского работника (вероятно, за счет высокой вирусной нагрузки).

Следует отметить, что поражению внутренних органов при ОРВИ способствуют другие вирусные заболевания печени, почек и желудочно-кишечного тракта. Вирусы H1N1 и аденовирусы в целом характеризуются меньшей частотой поражения внутренних органов за исключением легких, однако для них, как и для других анализируемых ОРВИ характерен симптом схожий по проявлениям с Long Covid — постинфекционный астенический синдром. Среди факторов риска, способствующих его возникновению — женский пол, диагностированная тревога/депрессия в анамнезе или использование антидепрессантов, а также коморбидная патология [34, 35].

Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) — ключевой клеточный рецептор для вируса SARS-CoV-2. Исследования показали, что перичиты (находящиеся в стенках мелких кровеносных сосудов, в том числе капилляров) сердца человека с высокой экспрессией АПФ-2 могут быть мишенями для SARS-CoV-2. Повреждение перичитов во время вирусемии приводит к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров паренхиматозных органов, вызывая дисфункцию микроциркуляторного русла, приводя к миокардитам, спленистам, гепатитам и др. У пациентов с исходной сердечно-сосудистой патологией, например, хронической сердечной недостаточностью, отмечают повышенную экспрессию АПФ-2 как на уровне матричной РНК, так и на уровне синтеза соответствующего белка, поэтому при заражении SARS-CoV-2 у них повышается риск повреждения сердца с развитием критического состояния и смерти [36]. Именно этим можно объяснить высокий уровень тяжелых исходов среди пациентов с COVID-19 и сопутствующими хроническими заболеваниями, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. Это обстоятельство необходимо учитывать при выборе лечебной тактики у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с тяжелым течением заболевания.

## СХОДСТВА В ТЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ

COVID-19 вызывает РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2, приводящий преимущественно к респираторной симптоматике. Представители рода *Betacoronavirus*

считаются наиболее опасными для человека. Вирус SARS-CoV-2 обладает наибольшим среди всех РНК-содержащих вирусов геномом, претерпевающим к тому же непредсказуемую изменчивость [37]. Ранее при изучении коронавирусной инфекции (в 2002–2003 гг.) были описаны варианты атипичных пневмоний и гриппоподобные эффекты, поэтому существенный уровень заинтересованности исследователи проявляли больше в отношении тяжелого острого респираторного синдрома: SARS в 2002 г. и MERS в 2012 г. [38]. Действительно, у представителя *Betacoronavirus* подрода А есть дополнительный поверхностный гликопротеин (гемагглютинин-эстераза), обладающий одновременно гемагглютинирующей и эстеразной активностью, очевидной, например, как при гриппе (*Orthomyxoviridae*, *Influenza virus*) [39]. Однако на сегодняшний день, вирус, вызывающий COVID-19, несмотря на определенное сходство с SARS-CoV-1, обладает уже новыми уникальными, характерными только для него особенностями. Типичными проявлениями новой коронавирусной инфекции являются потеря обоняния и вкуса, выраженная длительная слабость, интенсивные мышечные и головные боли, тяжелая одышка, сухой кашель. В ходе различных клинических наблюдений с 2020 г. была установлена связь между COVID-19 и неспецифической поливариантной симптоматикой. Было отмечено, что у членов одной семьи, больных COVID-19, вызванной одним и тем же штаммом вируса, заболевание протекало с разнообразной симптоматикой. Одним из отличительных и важных патофизиологических механизмов инфекции SARS-CoV-2 является развитие ЦШ, порождаемого неодинаковой активацией врожденного иммунитета даже у близких родственников [40].

Огромный интерес представляет особенность SARS-CoV-2 в одних случаях порождать малосимптомные или бессимптомные, но эпидемиологически опасные формы инфекционного процесса, а в других случаях, наоборот, вызывать разнообразную по симптомам клиническую картину с развитием тяжелых поражений внутренних органов, определяющих в итоге прогноз заболевания.

Вариантов теоретических подходов к изучению данного вопроса существует несколько. «Многоликие» симптомы, относящиеся к COVID-19, как по отдельности, так и в сочетании могут копировать проявления других заболеваний, особенно в случае наличия у пациента высокого индекса коморбидности.

Накоплены данные о том, что способность поражать несколько органов и систем зависит как от своеобразных патогенетических механизмов коронавируса, так и от патофизиологической реакции больного на вирусную инфекцию. ЦШ наблюдают не только при COVID-19, но и при других вирусных инфекциях (гриппе, респираторно-синцитиальной инфекции, вирусных тропических лихорадках и др.), генерализованных бактериальных инфекциях (сепсисе остром и хроническом, микоплазменной инфекции, менингококковой инфекции и др.), а также

неинфекционных процессах (острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина», инфаркте миокарда, коронарной недостаточности, болезнях соединительной ткани) [41]. В развитии патологического процесса участвует несколько взаимосвязанных схожих патогенетических механизмов, приводящих к развитию порочного круга, включающего цитопатическое действие «агрессора» на ткани сердца, почечную ткань и сосуды, обусловленное экспрессией АПФ2-рецептора, и формирование ЦШ и системного воспалительного ответа, приводящих к коагулопатии с образованием множественных микротромбов, развитием системного васкулита органов и тканей. Тяжелые мультисистемные формы COVID-19 и схожие заболевания, включающие развернутый ЦШ, могут играть роль в нестабильности коронарной бляшки [43]. Помимо прямого органотропного действия возбудителя, вирусные частицы могут активировать иммунные ответы хозяина через различные механизмы, в том числе, каскад комплемента через лектиновый путь, запустив иммунную реакцию [44]. В итоге локально сформированные иммунные комплексы способны играть роль в дальнейшей активации системы комплемента и усилении воспалительного ответа. J.L. Nguyen и соавт. (2016) проанализировали период 01.01.2006–31.12.2012, отметив связь с повышенным тромбозом капилляров, высоким содержанием лактатдегидрогеназы и ферритина, а также умеренным увеличением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, что напоминает тромботическую микроангиопатию, схожую с таковой при хантавирусной инфекции и лихорадке Западного Нила [45, 46].

Таким образом, COVID-19, как и другие инфекции, сопровождается поражением паренхиматозных органов и развитием ЦШ (таблица). Факторами риска развития этих осложнений являются женский пол, возраст более 60 лет, высокий индекс коморбидности, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопутствующие нарушения иммунной системы.

## ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный SARS-CoV-2, вызывает изменения в различных тканях, но частота поражения сердца, а также возможные последствия этого процесса точно неизвестны. Последние научные данные с оценкой присутствия SARS-CoV-2 в тканях миокарда во время аутопсии у пациентов, умерших от COVID-19 показывают, что наличие РНК SARS-CoV-2 в миокарде выявляют в 62 % случаев, при этом высокую вирусную нагрузку с показателем более 1000 копий мкг РНК отмечают в 41,0 %. В то же время

репликация вируса SARS-CoV-2 в миокарде происходит у 13 % пациентов с высокой вирусной нагрузкой (более 1000 копий мкг РНК). Важно отметить, что цитокины наиболее активно экспрессируются в миокарде пациентов с наличием РНК SARS-CoV-2, а самый высокий их уровень закономерно отмечают у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (более 1000 копий мкг РНК). При этом присутствие вируса в тканях сердца может быть не связано с повышенной инфильтрацией мононуклеарных клеток в миокард по сравнению с показателем при отсутствии РНК SARS-CoV-2 [47]. Присутствие SARS-CoV-2 в сердечной ткани не обязательно вызывает воспалительную реакцию, соответствующую клиническому определению миокардита. Однако отдаленные последствия наличия вируса в тканях сердца подлежат дальнейшему изучению.

Острое поражение миокарда при COVID-19 в настоящее время описывают как «острое сердечное повреждение», определяемое при повышении уровня сердечных биомаркеров (высокочувствительных тропонинов) в крови выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела. Этот синдром может развиваться у 20 % пациентов и, по-видимому, влияет на прогноз, однако точный патогенез повреждения миокарда до конца не ясен. Диагноз основывают на клинических данных, результатах визуализации с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии, а также биомаркерах острого сердечного поражения. Определение причины повреждения сердца либо в результате воспаления миокарда (миокардита/миоперикардита) или некроза является критически важным для выбора правильной тактики лечения пациентов, особенно находящихся в блоке интенсивной терапии [48].

Описаны случаи острого повреждения сердца, напрямую связанные с его локализацией в миокарде пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2. В таких случаях эндомиокардиальная биопсия может показать слабое воспаление миокарда и наличие вирусных частиц в миокарде, что свидетельствует либо о вирусной фазе инфекционного процесса, либо о миграции инфицированных макрофагов из легких [48].

У пациентов с ОРВИ с кардиальными проявлениями обычно не доступно подтверждение миокардита с помощью Далласких критериев, включающих воспалительные инфильтраты в миокарде, связанные с дегенерацией миоцитов и некрозом неишемического происхождения, с положительными иммуногистохимическими признаками в виде воспалительного инфильтрата с количеством лейкоцитов 14 и более в  $1 \text{ мм}^2$ , до 4 моноцитов в  $1 \text{ мм}^2$  при наличии CD3 положительных Т-лимфоцитов в количестве 7 клеток и более в  $1 \text{ мм}^2$ ). За наличие острого миокардита свидетельствует предшествующая вирусная инфекция, доказанная клинически и лабораторно в сочетании с тремя большими признаками поражения миокарда: появлением на электрокардиограмме изменений в виде регресса зубца R, зон нарушения локальной сократимости, по данным эхокардиограммы, и повышения

уровня кардиоспецифических ферментов, в первую очередь, высокочувствительных тропонинов TnT или TnI.

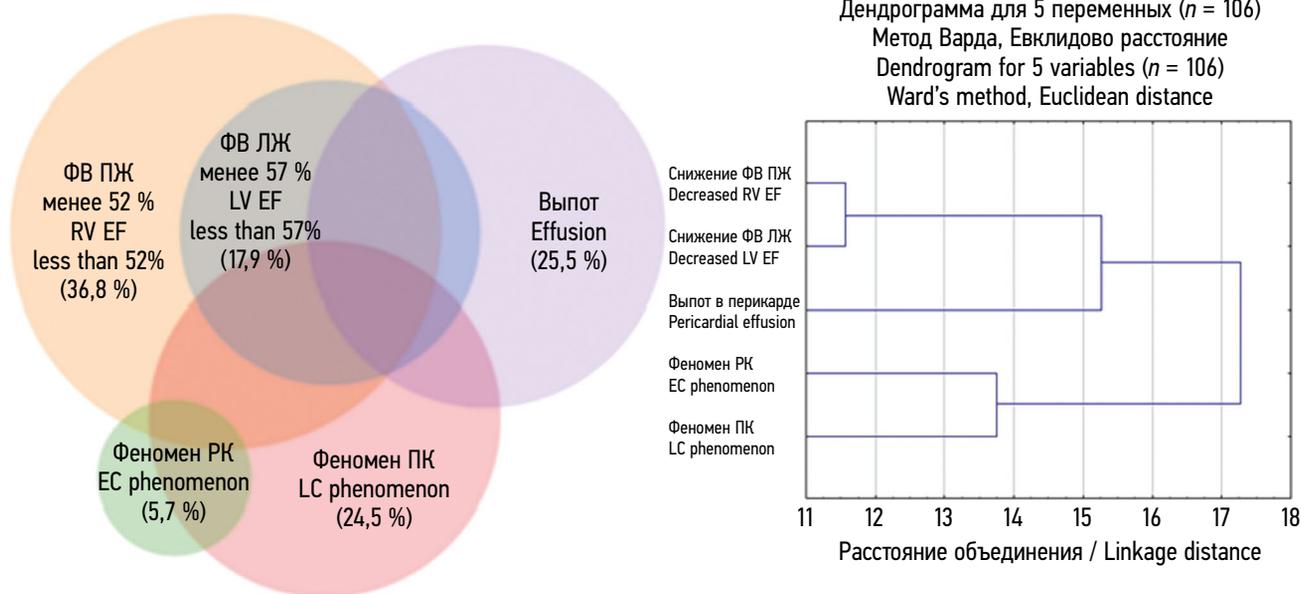
В работе S. Shi и соавт. (2020) был поднят вопрос о частоте и значимости поражения миокарда при COVID-19. В данном исследовании авторы сделали выводы о миокардиальном повреждении миокарда в рамках коронавирусной инфекции, опираясь, в основном, на данные маркеров этого повреждения. Однако они не описали, в рубрику какого клинического диагноза отнесено поражение миокарда при коронавирусной инфекции [49].

В рамках коронавирусной инфекции можно ожидать развития различных клинических ситуаций, поскольку механизмы вовлечения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 могут быть схожими как при остром миокардиальном повреждении, так и при наличии кардиоваскулярной патологии в анамнезе. В недавно представленном консенсусе Американской коллегии кардиологов предложено при отсутствии полных критериев миокардита, но наличии признаков поражения сердца использовать термин «myocardial involvement», что означает «миокардиальное вовлечение». Это широкое понятие включает в себя инфаркт миокарда I и II типов, мультисистемный воспалительный синдром, стрессовую кардиомиопатию, ЦШ, острое легочное сердце, обострение сердечной недостаточности, дебют скрытой ранее болезни сердца [50].

В настоящей проспективной работе магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением использована как неинвазивный референтный метод выявления скрытых повреждений сердца у пациентов после новой коронавирусной инфекции, включая и миокардит, при этом медиана временного промежутка с момента заболевания до выполнения исследования составила 112,5 (75–151) дней. Исследование выполняли на томографе Optima MR 450 W GE Healthcare с напряженностью поля 1,5 Т. Сбор данных производили в режиме синхронизации с электрокардиографией. Для оценки воспалительного повреждения миокарда использовали классические признаки миокардита (Lake Louise Consensus Criteria): фокальное или глобальное повышение интенсивности магнитно-резонансного сигнала на T2-взвешенных изображениях (отек миокарда), усиление сигнала от миокарда на T1-взвешенных изображениях в фазу раннего контрастного усиления (гиперемия миокарда), наличие участков позднего контрастного усиления сигнала в миокарде (некроз и/или фиброз) [51].

Сложный паттерн повреждений сердца после COVID-19 в виде диаграммы Венна с выделением наиболее типичных сочетаний на основе древовидной кластеризации представлен на рисунке.

Не отмечено различий между пациентами с очаговыми повреждениями миокарда и без них по полу, возрасту, типу сопутствующей патологии, тяжести заболевания, актуальному уровню С-реактивного белка, ферритина, высокочувствительного тропонина I и мозгового натрийуретического гормона, а также основным параметрам



**Рисунок.** Паттерн повреждения сердца по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов, перенесших COVID-19 в виде диаграммы Венна с выделением наиболее типичных кластеров признаков. ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; РК — раннее контрастирование; ПК — позднее контрастирование  
**Figure.** The pattern of heart damage according to magnetic resonance imaging with contrast enhancement in patients who underwent COVID-19 in the form of a Venn diagram with the allocation of the most typical clusters of signs. EF — ejection fraction; LV — left ventricle; RV — right ventricle; EC — early contrast; LC — late contrast

электро- и эхокардиографии. Однако при наличии очагов раннего или позднего контрастирования в миокарде достоверно чаще в острую фазу COVID-19 использовали гидроксихлорохин и тоцилизумаб, но реже — противовирусные и антибактериальные средства. Кроме того, это было ассоциировано с увеличением конечно-диастолического (127 против 113,5 мл;  $p = 0,0455$ ) и конечно-систолического (47,5 против 40 мл;  $p = 0,0205$ ) объемов левого желудочка, что указывало на развитие патологического ремоделирования.

Особенностью настоящей работы стало включение в исследование пациентов среднего и старшего возрастов с типичным преморбидным фоном независимо от тяжести и особенностей лечения COVID-19. Результаты магнитно-резонансной томографии показали, что постковидный синдром часто сопровождается скрытыми поражениями сердца сложного характера, включая очаги повреждения в миокарде, перикардальный выпот, дисфункцию левого или правого желудочков или их комбинацию. Одновременное появление дисфункции обоих желудочков, а также очагов раннего и позднего контрастирования имеет определенную закономерность и отражает общий патогенез этих феноменов при COVID-19 [52–53].

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, где очаги повреждения миокарда после COVID-19 обнаруживали с частотой 10–35 % и даже 49 %, при этом T1 и T2-мэппинг позволяет в 19,4–60 % таких случаев подтвердить наличие активного миокардита [54–57]. Особенностью миокардита, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, является заметная макрофагальная

инфильтрация, однако имеет ли это значение для задержки контрастирования в миокарде, еще предстоит изучить.

Ишемические повреждения миокарда после COVID-19 отмечают в 17–23 % случаев, при этом не ясно, зависит ли их появление от тяжести инфекции или определено преморбидным фоном [58].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь ОРВИ, включая COVID-19, с повреждениями паренхиматозных органов и сердца определена следующими особенностями:

- ОРВИ может спровоцировать развитие острых и обострение хронических заболеваний паренхиматозных органов;
- наличие только сердечно-сосудистых заболеваний не ассоциировано с более высоким риском заражения ОРВИ, однако связано с повышенным риском осложнений при присоединении инфекции;
- анализ литературы позволил выделить потенциальные предикторы поражения сердца, развития ЦЩ и поражения паренхиматозных органов, такие как возраст старше 60 лет, высокий индекс коморбидности, наличие высокого индекса массы тела и ожирения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие иммуносупрессии.

Отмечены более тяжелое течение и высокая летальность при сочетании ОРВИ, включая COVID-19, и сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы этой ассоциации еще неясны. По-видимому, важными обстоятельствами

в этом контексте являются: 1) большая доля лиц пожилого и старческого возрастов среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; 2) сопутствующие нарушения иммунной системы; 3) повышенные уровни АПФ-2.

Поражение сердечно-сосудистой системы может быть диагностировано у 40 % пациентов, умерших от инфекции COVID-19, при этом возможные механизмы неблагоприятного исхода могут быть связаны с:

- сигнальными путями АПФ-2, вовлеченными в каскад повреждения сердца (снижением экспрессии АПФ-2 и дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы);
- патологическим системным воспалительным ответом в виде ЦШ, вызванного дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов с развитием полиорганной недостаточности и поражением сердечно-сосудистой системы;
- дыхательной дисфункцией и гипоксией (окислительным стрессом, внутриклеточным ацидозом и повреждением митохондрий), приводящим к повреждению кардиомиоцитов;
- дисбалансом между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва;
- дестабилизацией и разрывом атеросклеротических бляшек вследствие вирус-индуцированного воспаления;
- развитием тромботических осложнений ввиду прокоагулянтного и протромбогенного эффектов системного воспаления;
- микроваскулярным повреждением вследствие гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРВИ обладают рядом сходств в своем влиянии на сердце и паренхиматозные органы. Появление новых вирусов вызывает необходимость их углубленного изучения, при этом важно учитывать как отличительные особенности клинической картины вирусных инфекции, так и общие закономерности их влияния на внутренние органы. Анализ литературных источников позволил выделить наиболее значимые факторы риска развития поражения сердца или паренхиматозных органов после новой коронавирусной инфекции и других ОРВИ, а также общие закономерности патогенеза этих заболеваний и их влияния на организм человека.

У людей, перенесших ОРВИ, включая COVID-19, чаще всего встречаются поражения легких (пневмонии), сердца (миокардиты, перикардиты), печени (гепатиты или гепатитоподобные изменения) и почек (нефриты, острое почечное повреждение), а также в редких случаях поражения селезенки (сплениты). Практически в 3–5 % случаев течение ОРВИ осложняется развитием феномена ЦШ, причем за счет активации однотипных систем иммунного ответа. Феномен Long COVID, получивший широкую огласку после

появления новой коронавирусной инфекции по сути является одним из давно известных характеристик постинфекционного синдрома, возникающего у 8–10 % пациентов, перенесших ОРВИ, и характеризуется схожими симптомами.

В среднесрочной перспективе у пациентов, перенесших COVID-19, может быть сложный характер поражения сердца в виде снижения фракции выброса желудочков, появления перикардального выпота, а также развития разных типов очаговых поражений миокарда. Комбинированный характер повреждения сердца и паренхиматозных органов, по-видимому, можно объяснить фоновыми заболеваниями, а также характером течения вирусной инфекции и терапии [60]. Особенности поражений паренхиматозных органов, а также сердца после ОРВИ подлежат дальнейшему изучению, в том числе, их влияния на развитие поздних осложнений.

Полученные данные могут быть использованы для разработки алгоритмов ранней диагностики повреждения внутренних органов и отбора пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании, что облегчит работу практикующих специалистов. Важно учитывать сходства течения вирусных инфекций и их общие закономерности влияния на паренхиматозные органы при выборе диагностической и лечебной тактики в практике семейного врача.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад каждого авторов распределен следующим образом: *РА. Хохлов* — дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; *М.В. Ярмонова* — обзор литературы, сбор и обработка материалов, написание текста; *Л.В. Трибунцева* — обзор литературы, внесение окончательной правки.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают признательность всем врачам Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра, помогавшим в обследовании пациентов. Светлая память нашим учителям — профессорам Э.В. Минакову и В.Т. Бурлачуку за их вклад в развитие терапевтической школы и сохранение лучших традиций отечественной медицины.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication).

Personal contribution of the authors: *R.A. Khokhlov* — study design, data analysis, writing the main part of the text; *M.V. Yarmonova* — literature review, collecting and preparation of samples,

writing the main part of the text; *L.V. Tribuntseva* — data analysis, literature review, making final edits.

**Acknowledgments.** The authors of the article express their gratitude to all the doctors of the Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center who helped with the examination of patients. Bright memory to our teachers Professors E.V. Minakov, V.T. Burlachuk for their contribution to the development of the therapeutic school and the preservation of the best traditions of domestic medicine.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdelrahman Z., Li M., Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 552909. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552909
2. Who Mers-Cov Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans // *PLoS Curr.* 2013. Vol. 5. P. ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8. DOI: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
3. Stadler K., Masignani V., Eickmann M. et al. SARS--beginning to understand a new virus // *Nat. Rev. Microbiol.* 2003. Vol. 1, No. 3. P. 209–218. DOI: 10.1038/nrmicro775
4. Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia // *Respirology.* 2018. Vol. 23, No. 2. P. 130–137. DOI: 10.1111/resp.13196
5. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, No. 25. P. 2431–2441. DOI: 10.1056/NEJMra032498
6. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Профилактическая медицина.* 2020. Т. 23, № 3-2. С. 120–152. DOI: 10.17116/profmed202023032120
7. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14, No. 8. P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
8. Kandeel M., Ibrahim A., Fayez M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 6. P. 660–666. DOI: 10.1002/jmv.25754
9. Satija N., Lal S.K. The molecular biology of SARS coronavirus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1102, No. 1. P. 26–38. DOI: 10.1196/annals.1408.002
10. Giacalone M., Scheier E., Shavit I. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review // *Int. J. Emerg. Med.* 2021. Vol. 14, No. 1. P. 50. DOI: 10.1186/s12245-021-00373-6
11. Al-Omari A., Rabaan A.A., Salih S. et al. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 93, No. 3. P. 265–285. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.011
12. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission // *Virol. J.* 2015. Vol. 12. P. 222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
13. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O. et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 26, No. 6. P. 729–734. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.026
14. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* 2020. Vol. 80, No. 6. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
15. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B  $\beta$ -coronaviruses, including

- 2019-nCoV // *bioRxiv.* 2020. Vol. 2020. P. 2020.01.22.915660. DOI: 10.1101/2020.01.22.915660
16. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020. Vol. 17, No. 9. P. 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
17. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 10. P. 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
18. Бажухина И.В., Климова Н.В., Гаус А.А., Петрова Н.Н. Перфузионная компьютерная томография как предиктор развития тяжелых форм острого панкреатита при коронавирусной инфекции // *Радиология – практика.* 2022. № 3(93). С. 11–23. DOI: 10.52560/2713-0118-2022-3-11-23
19. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С. и др. Клинические и лабораторные аспекты поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 // *Медицинский альманах.* 2021. № 4(69). С. 34–41.
20. Lei P., Zhang L., Han P. et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury // *Hepatol. Int.* 2020. Vol. 14, No. 5. P. 733–742. DOI: 10.1007/s12072-020-10087-1
21. Liu Q., Shi Y., Cai J. et al. Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of 12 COVID-19 autopsy cases // *Natl. Sci. Rev.* 2020. Vol. 7, No. 12. P. 1868–1878. DOI: 10.1093/nsr/nwaa247
22. Chen Y.T., Shao S.C., Hsu C.K. et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24, No. 1. P. 346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y
23. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, No. 11. P. e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784
24. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect. Dis. (Lond).* 2021. Vol. 53, No. 10. P. 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
25. Zhang L., Zhang X., Ma Q. et al. Transcriptomics and proteomics in the study of H1N1 2009 // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2010. Vol. 8, No. 3. P. 139–144. DOI: 10.1016/S1672-0229(10)60016-2
26. Harish M.M., Ruhatiya R.S. Influenza H1N1 infection in immunocompromised host: a concise review // *Lung India.* 2019. Vol. 36, No. 4. P. 330–336. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_464\_18
27. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. An influenza A H1N1 virus revival — pandemic H1N1/09 virus // *Infection.* 2009. Vol. 37, No. 5. P. 381–389. DOI: 10.1007/s15010-009-9181-5
28. Komine-Aizawa S., Suzaki A., Trinh Q.D. et al. H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68, No. 3. P. 226–232. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01172.x

29. Mjid M., Cherif J., Toujani S. et al. Influenzae A (H1N1): about 189 cases // *Tunis Med.* 2014. Vol. 92, No. 12. P. 748–751. (In French)
30. Голохвастова Н.О. Особенности современного течения гриппа А (H1N1 swl) // *Клиническая медицина.* 2012. Т. 90, № 6. С. 18–25.
31. Bearman G.M., Shankaran S., Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy // *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2010. Vol. 5, No. 2. P. 152–156. DOI: 10.2174/157489110791233513
32. Kelley N., Jeltema D., Duan Y. et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 13. P. 3328. DOI: 10.3390/ijms2013328
33. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Патологическая анатомия Covid-19: опыт 2000 аутопсий // *Судебная медицина.* 2020. Т. 6, № 4. С. 10–23. DOI: 10.19048/fm340
34. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. Vol. 34. P. 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
35. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, No. 12. P. 1012. DOI: 10.3390/brainsci10121012
36. Mohanty A., Tiwari-Pandey R., Pandey N.R. Mitochondria: the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response // *J. Cell Commun. Signal.* 2019. Vol. 13, No. 3. P. 303–318. DOI: 10.1007/s12079-019-00507-9
37. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // *Nat. Immunol.* 2022. Vol. 23, No. 2. P. 194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
38. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis // *Ann. Intensive Care.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 117. DOI: 10.1186/s13613-017-0339-5
39. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 19. P. 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
40. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55, No. 5. P. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
41. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117, No. 20. P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
42. Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2021. № 1. С. 41–52.
43. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, No. 6. P. e46–e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
44. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // *Вестник современной клинической медицины.* 2021. Т. 14, № 6. С. 94–104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
45. Nguyen J.L., Yang W., Ito K. et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality // *JAMA Cardiol.* 2016. Vol. 1, No. 3. P. 274–281. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0433
46. Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? // *Circulation.* 2020. Vol. 141, No. 22. P. 1739–1741. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
47. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved // *Rev. Neurol.* 2021. Vol. 72, No. 11. P. 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
48. Tulu T.W., Wan T.K., Chan C.L. et al. Machine learning-based prediction of COVID-19 mortality using immunological and metabolic biomarkers // *BMC Digit. Health.* 2023. Vol. 1, No. 1. P. 6. DOI: 10.1186/s44247-022-00001-0
49. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, No. 7. P. 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
50. Gluckman T.J., Bhavne N.M., Allen L.A. et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. Vol. 79. P. 1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
51. Хохлов П.А., Ярмонова М.В., Трибунцева Л.В., Прозорова Г.Г. Особенности поражений сердца у пациентов с постковидным синдромом // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2022. № 88. С. 43–50.
52. Petersen S.E., Khanji M.Y., Plein S. et al. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019. Vol. 20, No. 12. P. 1321–1331. DOI: 10.1093/ehjci/jez232
53. Basso C., Leone O., Rizzo S. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 39. P. 3827–3835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664
54. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования // *Кардиология.* 2020. Т. 60, № 7. С. 4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7n1209
55. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T.Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // *Circulation.* 2020. Vol. 141, No. 23. P. 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
56. Peretto G., Villatore A., Rizzo S. et al. The spectrum of COVID-19-associated myocarditis: a patient-tailored multidisciplinary approach // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No. 9. P. 1974. DOI: 10.3390/jcm10091974
57. Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов // *Кардиология.* 2021. Т. 61, № 6. С. 11–27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
58. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020. Vol. 13, No. 11. P. 2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
59. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* 2004. Vol. 203, No. 2. P. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570
60. Khokhlov L., Khokhlov R., Lipovka S. et al. Cardiac injury described by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients recovered from COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. Vol. 79, No. 9. P. 2100. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03091-1

## REFERENCES

1. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses. *Front Immunol.* 2020;11:552909. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552909
2. The WHO MERS-CoV Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr.* 2013;5:ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8. DOI: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
3. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol.* 2003;1(3):209–218. DOI: 10.1038/nrmicro775
4. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130–137. DOI: 10.1111/resp.13196
5. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2431–2441. DOI: 10.1056/NEJMra032498
6. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Interim guidelines: Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(3-2):120–152. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed202023032120
7. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
8. Kandeel M, Ibrahim A, Fayez M, Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *J Med Virol.* 2020;92(6):660–666. DOI: 10.1002/jmv.25754
9. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1102(1):26–38. DOI: 10.1196/annals.1408.002
10. Giacalone M, Scheier E, Shavit I. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review. *Int J Emerg Med.* 2021;14(1):50. DOI: 10.1186/s12245-021-00373-6
11. Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, et al. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(3):265–285. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.011
12. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Viral J.* 2015;12:222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
13. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729–734. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.026
14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
15. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B  $\beta$ -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020:2020.01.22.915660. DOI: 10.1101/2020.01.22.915660
16. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
18. Bazhukhina IV, Klimova NV, Gaus AA, Petrova NN. The role of perfusion computed tomography as a predictor of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Radiology – Practice.* 2022;(3):11–23. (In Russ.) DOI: 10.52560/2713-0118-2022-3-11-23
19. Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. Clinical and laboratory aspects of gastrointestinal tract damage in COVID-19. *Medical almanac.* 2021;(4(69)):34–41. (In Russ.)
20. Lei P, Zhang L, Han P, et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int.* 2020;14(5):733–742. DOI: 10.1007/s12072-020-10087-1
21. Liu Q, Shi Y, Cai J, et al. Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of 12 COVID-19 autopsy cases. *Natl Sci Rev.* 2020;7(12):1868–1878. DOI: 10.1093/nsr/nwaa247
22. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y
23. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784
24. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
25. Zhang L, Zhang X, Ma Q, et al. Transcriptomics and proteomics in the study of H1N1 2009. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2010;8(3):139–144. DOI: 10.1016/S1672-0229(10)60016-2
26. Harish MM, Ruhatiya RS. Influenza H1N1 infection in immunocompromised host: a concise review. *Lung India.* 2019;36(4):330–336. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_464\_18
27. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. An influenza A H1N1 virus revival — pandemic H1N1/09 virus. *Infection.* 2009;37(5):381–389. DOI: 10.1007/s15010-009-9181-5
28. Komine-Aizawa S, Suzuki A, Trinh QD, et al. H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines. *Am J Reprod Immunol.* 2012;68(3):226–232. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01172.x
29. Mijid M, Cherif J, Toujani S, et al. Influenzae A (H1N1): about 189 cases. *Tunis Med.* 2014;92(12):748–751. (In French)
30. Golokhvastova NO. Peculiarities of present-day morbidity of influenza A (H1N1 swl). *Klin Med (Mosk).* 2012;90(6):18–25. (In Russ.)
31. Bearman GM, Shankaran S, Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2010;5(2):152–156. DOI: 10.2174/157489110791233513
32. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328. DOI: 10.3390/ijms2013328
33. Zayratyants OV, Samsonova MV, Cherniaev AL, et al. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6(4):10–23. (In Russ.) DOI: 10.19048/fm340
34. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
35. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, et al. Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sci.* 2020;10(12):1012. DOI: 10.3390/brainsci10121012
36. Mohanty A, Tiwari-Pandey R, Pandey NR. Mitochondria: the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response. *J Cell Commun Signal.* 2019;13(3):303–318. DOI: 10.1007/s12079-019-00507-9
37. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y

38. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):117. DOI: 10.1186/s13613-017-0339-5
39. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
40. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
41. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
42. Kostiuk SA, Simirski VV, Gorbich YL, et al. Cytokine storm at COVID-19. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2021;(1):41–52. (In Russ.)
43. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
44. Amirov NB, Davletshina Ehl, Vasil'eva AG, Fatykhov RG. Post-covid syndrome: multisystem "deficits". *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94–104. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
45. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274–281. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0433
46. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation*. 2020;141(22):1739–1741. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
47. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384–396. DOI: 10.33588/m.7211.2021230
48. Tulu TW, Wan TK, Chan CL, et al. Machine learning-based prediction of COVID-19 mortality using immunological and metabolic biomarkers. *BMC Digit Health*. 2023;1(1):6. DOI: 10.1186/s44247-022-00001-0
49. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
50. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
51. Khokhlov RA, Yarmonova MV, Tribuntseva LV, Prozorova GG. Features of myocardial injuries in patients with postcovid syndrome. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2022;(88):43–50. (In Russ.)
52. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, et al. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1321–1331. DOI: 10.1093/ehjci/jez232
53. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664
54. Kogan EA, Berezovskiy YS, Blagova OV, et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
55. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
56. Peretto G, Villatore A, Rizzo S, et al. The spectrum of COVID-19-associated myocarditis: a patient-tailored multidisciplinary approach. *J Clin Med*. 2021;10(9):1974. DOI: 10.3390/jcm10091974
57. Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11–27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
58. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
59. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570
60. Khokhlov L, Khokhlov R, Lipovka S, et al. Cardiac injury described by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients recovered from COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):2100. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03091-1

## ОБ АВТОРАХ

**Роман Анатольевич Хохлов**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-3539-026X; eLibrary SPIN: 7249-2667;  
e-mail: visartis@yandex.ru

\* **Мargarita Викторовна Ярмонова**;  
адрес: Россия, 394018, Воронеж, пл. Ленина, д. 5А;  
ORCID: 0009-0008-1391-1993; eLibrary SPIN: 9646-6858;  
e-mail: mv.yarmonova@mail.ru

**Людмила Васильевна Трибунцева**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-3617-8578; eLibrary SPIN: 1115-1877;  
e-mail: tribunzewa@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Roman A. Khokhlov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0002-3539-026X; eLibrary SPIN: 7249-2667;  
e-mail: visartis@yandex.ru

\* **Margarita V. Yarmonova**, MD;  
address: 5A Lenina Square, Voronezh, 394018, Russia;  
ORCID: 0009-0008-1391-1993; eLibrary SPIN: 9646-6858;  
e-mail: mv.yarmonova@mail.ru

**Ludmila V. Tribuntseva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-3617-8578; eLibrary SPIN: 1115-1877;  
e-mail: tribunzewa@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author