

Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)

Л. А. Давыдова^{1,2}, Д. А. Остапченко³, С. В. Царенко^{1,2},
А. И. Гутников³, Г. Н. Арболишвили², В. А. Ковзель¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д.3

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

Для цитирования: Л. А. Давыдова, Д. А. Остапченко, С. В. Царенко, А. И. Гутников, Г. Н. Арболишвили, В. А. Ковзель. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 18–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-18-23> [На русск. и англ.]

Резюме

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является полиморфным заболеванием за счет генерализованного поражения эндотелия сосудов. Повреждение эндотелия лежит в основе ковид-ассоциированной коагулопатии.

Привели наблюдение подобной коагулопатии, которая стала причиной острого инфаркта миокарда у 43-летнего мужчины без предшествующего коронарного анамнеза. Выполнили анализ доступных литературных источников на предмет патофизиологического обоснования гипотезы о возможности коронарного тромбоза как исхода ковид-ассоциированной коагулопатии при интактной интиме коронарных артерий.

Заключение. Приведенное наблюдение подтверждает важную роль коронавирусной инфекции в запуске эндотелиальной дисфункции на примере коронарного тромбоза при рентгенологически интактной интиме венечных артерий. В настоящий момент наиболее эффективной тактикой при данном виде поражения коронарного русла остается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем электрокардиографической, эхокардиографической картины и динамики тропонина.

Ключевые слова: COVID-19; ковид-ассоциированная коагулопатия; инфаркт миокарда

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute Myocardial Infarction Complicating Coronavirus Infection (Case Report)

Lyubov A. Davydova^{1,2}, Dmitry A. Ostapchenko³, Sergey V. Tsarenko^{1,2},
Alexey I. Gutnikov³, Georgy N. Arbolishvili², Victor A. Kovzel¹

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, 119234 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department
3 Pekhohnaya Str., 123182 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Department of Health,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

Summary

Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a multifaceted disease due to generalized vascular endothelial damage. Endothelial damage also underlies COVID-associated coagulopathy.

The paper presents a case of coagulopathy causing myocardial infarction in a 43-year-old patient with no history of coronary disease. We have reviewed the available literature for the pathophysiological rationale of the assumed possibility of coronary thrombosis resulting from coagulopathy with the intact intima of the coronary arteries.

Conclusion. The present observation of coronary thrombosis with radiographically intact coronary artery intima confirms the important role of coronavirus infection in triggering endothelial dysfunction. Currently,

Адрес для корреспонденции:

Алексей Иванович Гутников
E-mail: agutnik@mail.ru

Correspondence to:

Alexey I. Gutnikov
E-mail: agutnik@mail.ru

the most effective strategy for this type of coronary lesions is the use of anticoagulants and antiplatelet agents along with ECG, echocardiography and troponin level monitoring.

Keywords: COVID-19; covid-associated coagulopathy; myocardial infarction

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Коронавирусная инфекция является первично респираторным заболеванием, поэтому новый коронавирус был назван SARS-CoV-2 (от *англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1], однако, в отличие от «классической» внебольничной пневмонии, у COVID-19 существует множество других, в т. ч. и сердечно-сосудистых «мишеней» [2]. В частности, эндотелиальная дисфункция и нарушения гемостаза рассматриваются как одни из наиболее часто встречающихся осложнений коронавирусной инфекции [3].

У пациентов с COVID-19 часто тяжелые проявления в виде вирусной пневмонии и системного воспаления сопутствуют дисфункции гемостаза [4–6].

Белки, гликопротеины и протеогликаны на поверхности клеток-хозяев, включая сериновый трансмембранный белок 2 (TMPRSS2) и гепарансульфатные протеогликаны (HSPG), важны для начального взаимодействия между вирусами и клетками [7–13]. Другие белки, которые могут действовать как вирусные рецепторы, например, рецепторы сиаловой кислоты [14, 15], индуктор матричной металлопротеиназы CD147 [16] и ангиотензин-превращающий фермент ACE2, затем опосредуют проникновение вируса в клетку-хозяина [17]. ACE2, который является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [18, 19], в настоящее время является наиболее изученным рецептором в контексте SARS-CoV-2 [19] и считается одним из определяющих клеточных белков-мишеней для вирусной инфекции [20]. Имеются данные о том, что вирус взаимодействует с ACE2 через свой шиповидный трансмембранный гликопротеин, который важен для определения тропности к клетке-хозяина и вирусной диверсификации [5, 17, 18, 21]. Также было продемонстрировано, что связывание HSPG может вызывать значительные конформационные изменения в структуре белка шипа и что рецептор-связывающий домен субъединицы шипа содержит сайт связывания HSPG [22, 23]. HSPG является корецептором протеогликана клеточной поверхности с белком ACE2 для распознавания спайкового белка SARS-CoV-2 [24–26]. Экспериментально установлено, что спайковый белок SARS-CoV-2 обладает высокой аффинностью к человеческому ACE2 [9, 27]. Плотность ACE2 в каждой ткани может коррелировать с выраженностью повреждения этой ткани [28–32].

Вне зависимости от конкретных локусов экспрессии ACE2, SARS-CoV-2 связывается с соответствующими сайтами ACE2 везде, где есть эндотелий, так как именно эндотелиальные клетки экспрессируют ACE2 [33]. Эндотелиальные клетки имеют фундаментальное значение в функционировании эндотелия сосудов, регулирующего агрегацию, тромбообразование, фибринолиз, а также вазодилатацию [5, 17, 34].

ACE2 имеет наиболее обширный паттерн экспрессии в сердце, легких, желудочно-кишечной системе и почках [32, 35]. Кроме того, ACE2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Было высказано предположение, что экспрессия ACE2 в головном мозге способствует развитию нейрогенной гипертензии [36, 37]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 вызывает острое повреждение миокарда и легких за счет нарушений чередования сигнальных путей ACE2 [35]. С одной стороны, повышенная плотность рецепторов ACE2 увеличивает вирусную нагрузку, а с другой — способна снизить степень повреждения сердца, т. к. ACE2-индуцированное превращение ангиотензина II в ангиотензин (1-7) является фактором протекции сердца от действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [38]. Проникновение вируса в клетку вызывает подавление регуляции ACE2 и увеличивает системное содержание ангиотензина II, что приводит к усилению повреждения сердца [39]. Инфекция затрагивает важные пути биохимической регуляции сердца, такие как путь передачи сигналов ACE2, пути фибриногена, окислительно-восстановительный гомеостаз, вызывает разрыв бляшек, связанных со стентом, и, наконец, усугубляет повреждение и дисфункцию миокарда [40, 41]. Повреждение миокарда без прямого разрыва бляшки также может происходить из-за цитокинового шторма, гипоксического повреждения, коронарного спазма и эндотелиального или сосудистого повреждения [42, 43].

Таким образом, COVID-19 увеличивает риск развития заболеваний сердца у пациентов с сердечно-сосудистым преморбидным фоном [44].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 43 лет, страдающий следующими сопутствующими хроническими заболеваниями: ожирение, гипертоническая болезнь, 20 ноября 2021 г. экстренно поступил в ГКБ №52 г. Москвы с предварительным диагнозом ковид-ассоциированной пневмонии и клиникой

острого коронарного синдрома. Из анамнеза заболевания было известно, что 06.11.21 отметил повышение температуры до 38°C, нарушение обоняния. ПЦР (+) — от 10.11.21, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 20.11.21 (рис. 1) — пневмония КТ-1, на догоспитальном этапе принимал эликвис 2,5 мг 1 раз в сутки, ибуклин, дексаметазон, противовирусные препараты. 19.11.21 вечером отметил преходящий дискомфорт за грудиной в покое, утром 20.11.21 — состояние больного ухудшилось, появились давящие боли за грудиной, принимал нестероидные противовоспалительные препараты — без эффекта.

Вечером того же дня, на фоне сохраняющейся клиники, вызвал скорую медицинскую помощь, на электрокардиограмме (ЭКГ) (рис. 2, *a*) — ритм синусовый, подъем ST-сегмента в I, AVL, V2-V6, QS в V3-V6. Установлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром с подъемом ST-сегмента от 20.11.21; Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден ПЦР 10.11.21)». При поступлении в приемном отделении взяли анализ на тропонин I — 107,00 нг/л.

Пациента госпитализировали в реанимационное отделение с целью проведения коронароангиографии (КАГ). По результатам КАГ от 20.11.21 (рис. 3, *a*) выявили пристеночный тромбоз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) с замедлением коронарного кровотока.

Учитывая наличие пристеночного тромбоза ПМЖВ с замедлением коронарного кровотока (TIMI-II), без атеросклеротического поражения коронарных артерий с признаками эмболии в терминальный отдел ПМЖВ в зоне верхушки, повреждение миокарда расценили как инфаркт миокарда 2-го типа, возникший на фоне ковид-ассоциированной коагулопатии и эндотелиальной дисфункции. Выдвинули гипотезу, что развившийся на фоне тромбообразования в русле ПМЖВ процесс спонтанного фибринолиза мог обусловить тромбоз фрагментами основного тромба более дистальных отделов сосудистого русла ПМЖВ, оставив при этом русло самой ПМЖВ относительно «чистым» — в виде ангиографической картины пристеночного тромбоза. Именно такая интерпретация клинической и ангиографической картины позволила принять решение о назначении блокатора IIb/IIIa рецепторов Эптифибаида по схеме 0,75 мг/мл (100 мл) внутривенно в течение 12 ч. Помимо этого, начали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 250 мг (нагрузочная доза), далее 100 мг + Тикагрелор 180 мг (во время

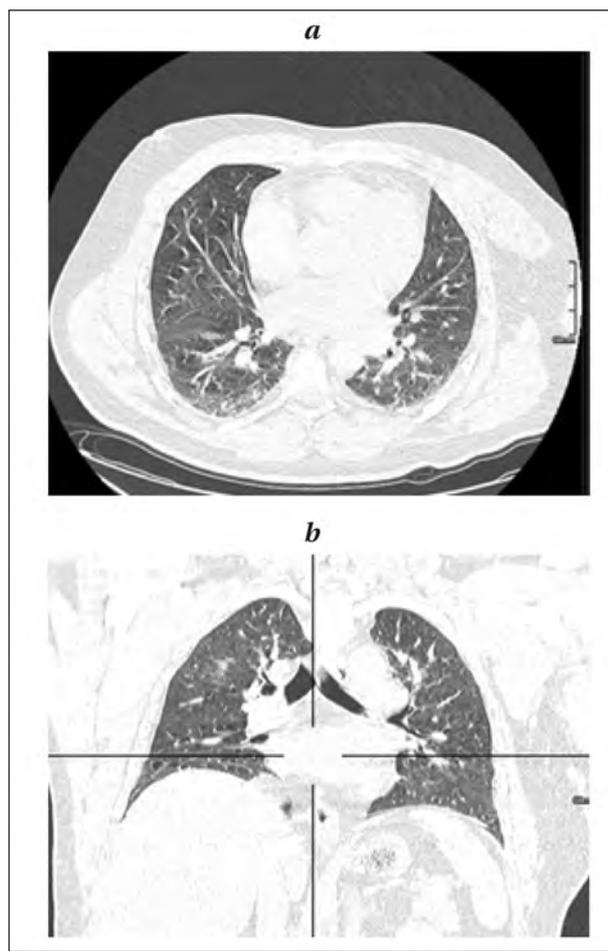


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 20.11.21.

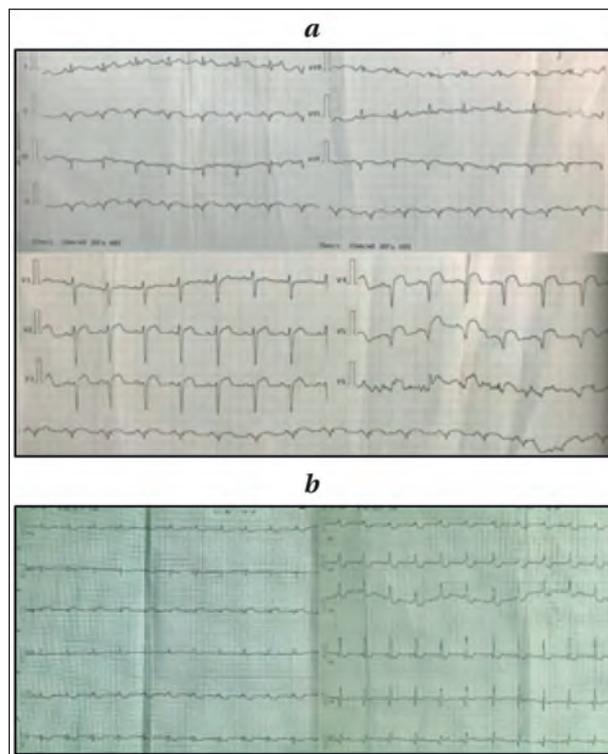


Рис. 2. Электрокардиограмма от 20.11.21 (*a*) и после восстановления ритма от 23.11.21 (*b*).

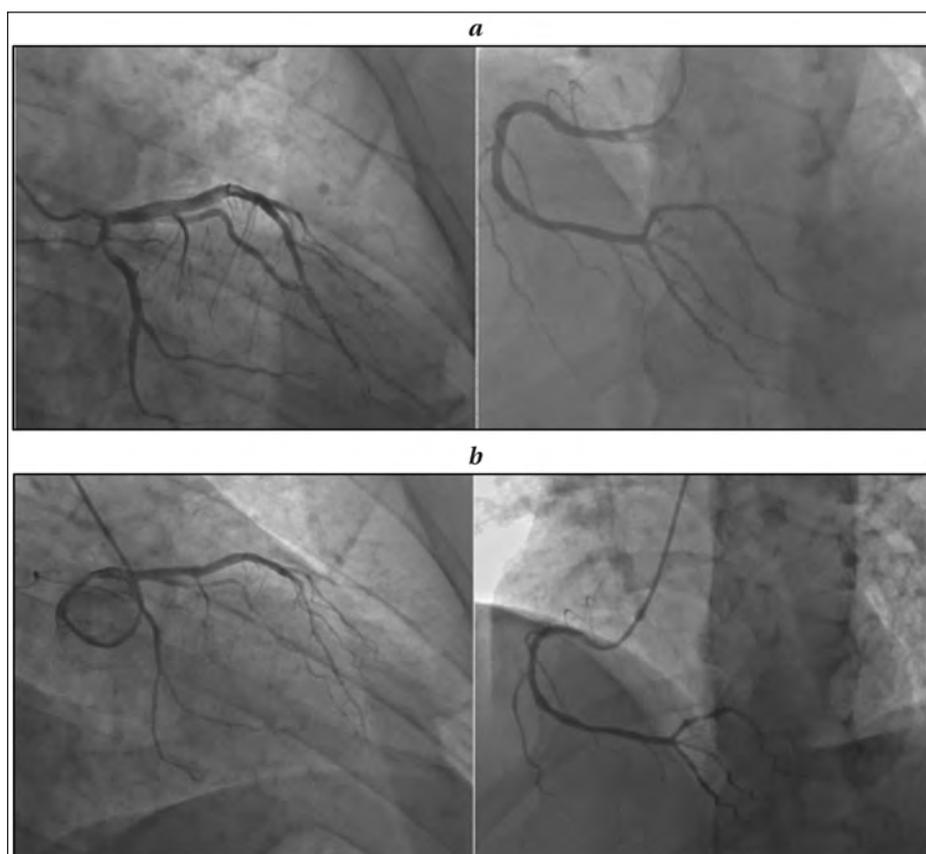


Рис. 3. Коронароангиография от 20.11.21 (a) и от 26.11.21 (b).

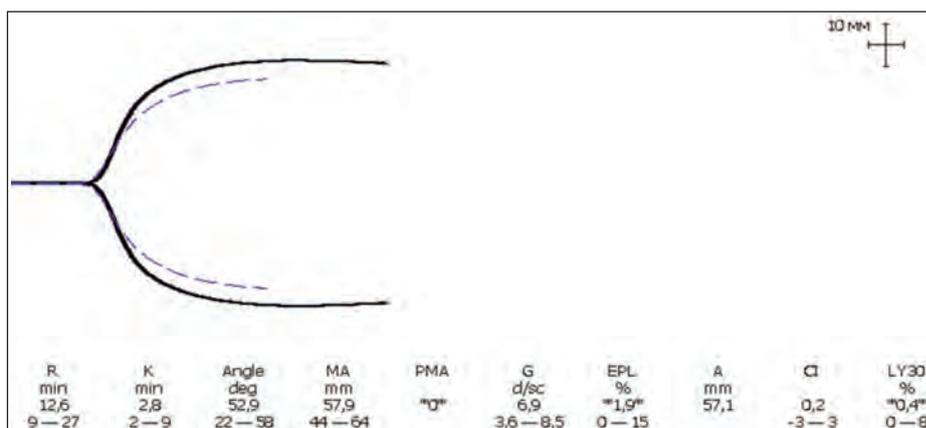


Рис. 4. Тромбоэластография от 20.11.21.

чрескожного коронарного вмешательства), Клопидогрел 600 мг (нагрузочная доза), далее 75 мг). В связи с отсутствием видимых стенозов ПМЖВ, стентирование коронарных артерий не выполняли. Также была выполнена тромбоэластография (ТЭГ) (рис. 4), по данным ТЭГ в нативной пробе с цитратом — нормакоагуляция по плазменному звену с формированием сгустка нормальной плотности (Интервал R — 12,6 мин (норма 9–27 мин), MA — 57,9 мм (норма 44–64 мм), G — 6,9 (норма 3,6–8,5), CI — 0,2 (норма -3–+3)). Данные ТЭГ подтвердили гипотезу о приоритете эндотелиальной дисфунк-

ции над коагулопатией, как таковой, в представленном наблюдении.

На фоне проведенного лечения состояние больного улучшилось. Клинически отметил исчезновение давящих болей за грудиной. Эхокардиография (Эхо-КГ) от 21.11.21: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ~60% с нарушением локальной сократимости ЛЖ, циркулярный акинез верхушки, гипо-акинез среднего и апикального сегмента перегородочной стенки, гипокинез базального и среднего сегментов боковой стенки. На ЭКГ от 21.11.21: элевация сегмента ST в I, II, V2–V6, патологический зубец Q в V3–V6 — острый инфаркт миокарда передней, боковой стенки с переходом на верхушку. Тропонин I от 21.11.21 — 74,00 нг/л. Спустя 48 ч на ЭКГ от 22.11.21 сохранялась неполная резольция ST в I, AVL, V4–V6. Тропонин I от 22.11.21 — 36,00 нг/л.

22.11.21 произошел пароксизм фибрилляции предсердий, который купировали электроимпульсной терапией в срок до 48 ч от момента начала (рис. 2, b). Дальнейшую антиаритмическую терапию проводили непрерывной инфузией амиодарона. Также провели противовирусную и биологическую терапию в соответствии с методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

После стабилизации состояния пациента перевели в кардиологическое отделение 24.11.21. В связи с наличием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, невозможностью проведения пробы с физической нагрузкой, а также данными КАГ от 20.11.21 с

целью оценки состояния коронарного русла и определения дальнейшей тактики ведения — 26.11.21 провели контрольную коронарографию (рис. 3, *b*). По ее результатам отметили положительную динамику относительно КАГ от 20.11.21: ствол ЛКА — не изменен; ПМЖВ — без гемодинамически значимых стенозов, в дистальном отделе (в зоне верушки) отметили незначительное замедление пассажа контрастного вещества; огибающая артерия (ОА), ветвь тупого края (ВТК), правая коронарная артерия (ПКА) — без гемодинамически значимых стенозов.

По данным контрольного холтеровского мониторирования ЭКГ от 27–28.11.21: основной ритм синусовый с периодами нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий тахисистолической формы, короткими эпизодами пробежек желудочковой тахикардии. На контрольной КТ органов грудной полости 29.11.21 — положительная динамика относительно 20.11.21.

Пациента выписали из стационара в удовлетворительном состоянии (стойкая нормализация температуры, регресс маркеров системной

воспалительной реакции) на 11-й день госпитализации 30.11.21.

Заключение

Приведенное наблюдение подтверждает важную роль коронавирусной инфекции в запуске эндотелиальной дисфункции на примере коронарного тромбоза при рентгенологически интактной интима венечных артерий. В настоящий момент наиболее эффективной тактикой при данном виде поражения коронарного русла остается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем электрокардиографической, эхокардиографической картины и динамики тропонина. Многие вопросы ковид-ассоциированной коагулопатии и повреждения эндотелия, которые определяют не связанные с атеросклерозом коронарные тромбозы, остаются недостаточно изученными. Неясным остается также феномен спонтанного фибринолиза на фоне общей ковид-ассоциированной гиперкоагуляции. Данные проблемы требуют дальнейшего изучения и проведения большего количества исследований.

Литература

1. *Chai P, Yu J, Ge S, Jia R, Fan X.* Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis. *J Hematol Oncol.* 2020; 13 (1): 43. DOI: 10.1186/s13045-020-00883-5. PMID: 32366279.
2. *Kurz D. J., Eberli F. R.* Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20417. DOI: 10.4414/smw.2020.20417. PMID: 33382450.
3. *Sheth A.R., Grewal U.S., Patel H.P., Thakkar S., Garikipati S., Gaddam J., Bauva D.* Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 110125. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110125. PMID: 32763657.
4. *Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluana A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rifford H.M., Chun H.J., Lee A.I.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20)30216-7. PMID: 32619411.
5. *Yuki K., Fujitani M., Katsugaki S.* COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427. PMID: 32325252.
6. *Zhang Q., Lu S., Li T., Yu L., Zhang Y., Zeng H., Qian X., Bi J., Lin Y.* ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGF/VEGFR2/ERK pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38 (1): 173. DOI: 10.1186/s13046-019-1156-5. PMID: 31023337.
7. *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 (24): 12658–12664. DOI: 10.1128/JVI.01542-10. PMID: 20926566.
8. *Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfeifferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S.* Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011; 85 (9): 4122–4134. DOI: 10.1128/JVI.02232-10. PMID: 21325420.
9. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Eichens S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.
10. *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 (6): e01815-18. DOI: 10.1128/JVI.01815-18. PMID: 30626688.

11. *Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M.* Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117 (13): 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117. PMID: 32165541.
12. *Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181 (2): 281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. PMID: 32155444.
13. *Milewska A., Zarebski M., Nowak P., Stozek K., Potempa J., Pyrc K.* Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells. *J Virol.* 2014; 88 (22): 13221–13230. DOI: 10.1128/JVI.02078-14. PMID: 25187545.
14. *Tortorici M.A., Walls A.C., Lang Y., Wang C., Li Z., Koerhuis D., Boons G.-J., Bosch B.-J., Rey F.A., de Groot R.J., Veesler D.* Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol.* 2019; 26 (6): 481–489. DOI: 10.1038/s41594-019-0233-y. PMID: 31160783.
15. *Hulswit R.J.G., Lang Y., Bakkers M.J.G., Li W., Li Z., Schouten A., Ophorst B., van Kuppeveld F.J.M., Boons G.-J., Bosch B.-J., Huizinga E.G., de Groot R.J.* Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (7): 2681–2690. DOI: 10.1073/pnas.1809667116. PMID: 30679277.
16. *Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J., Xing J., Shang P., Qian A., Li Y., Shaw P.X., Wang J., Duan S., Ding J., Fan C., Zhang Y., Yang Y., Yu X., Feng Q., Li B., Yao X., Zhang Z., Li L., Xue X., Zhu P.* Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2005; 191 (5): 755–760. DOI: 10.1086/427811. PMID: 15688292.
17. *Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G.* Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417. PMID: 32403217.
18. *Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9. PMID: 32125455.
19. *Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F., Guignabert C., Humbert M.* Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020. PMID: 32554538.
20. *Gosain R., Abdou Y., Singh A., Rana N., Puzanov I., Ernstoff M.S.* COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep.* 2020; 22 (5): 53. DOI: 10.1007/s11912-020-00934-7. PMID: 32385672.
21. *Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth 2nd M.H., Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B.,*

- Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghay A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis E.J., Schiller H.B., Zaragosi L.-E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.-P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J., HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035. PMID: 32413319.
22. Mycroft-West C., Su D., Elli S., Li Y., Guimond S., Miller G., Turnbull J., Yates E., Guerrini M., Fernig D., Lima M., Skidmore M. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv. The preprint server for biology*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.29.971093.
 23. Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I., Rudd T.R., Elli S., Gandhi N.S., Guimond S.E., Miller G.J., Meneghetti M.C.Z., Nader H.B., Li Y., Nunes Q.M., Procter P., Mancini N., Clementi M., Bisio A., Forsyth N.R., Ferro V., Turnbull J.E., Guerrini M., Fernig D.G., Vicenzi E., Yates E.A., Lima M.A., Skidmore M.A. Heparin inhibits cellular invasion by Sars-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparins. *Thromb Haemost*. 2020; 120 (12): 1700–1715. DOI: 10.1055/s-0040-1721319. PMID: 33368089.
 24. Guimond S.E., Mycroft-West C.J., Gandhi N.S., Tree J.A., Le T.T., Spalluto C.M., Humbert M.V., Buttigieg K.R., Coombes N., Elmore M.J., Wand M., Nyström K., Said J., Setoh Y.X., Amarilla A.A., Modhiran N., Sng J.D.J., Chhabra M., Young P.R., Rawle D.J., Lima M.A., Yates E.A., Karlsson R., Miller R.L., Chen Y.-H., Bagdonaitė L., Zhang Y., Stewart J., Nguyen D., Laidlaw S., Hammond E., Dredge K., Wilkinson T.M.A., Watterson D., Khromykh A.A., Suhrbier A., Carroll M.W., Trybala E., Bergström T., Ferro V., Skidmore M.A., Turnbull J.E. Synthetic heparan sulfate mimetic pixatimod (PG545) potently inhibits SARS-CoV-2 by disrupting the spike-ACE2 interaction. *ACS Cent Sci*. 2022; 8 (5): 527–545. DOI: 10.1021/acscentsci.1c01293. PMID: 35647275.
 25. Tavassoly O., Safavi F., Tavassoly I. Heparin-binding peptides as novel therapies to stop SARS-CoV-2 cellular entry and infection. *Mol Pharmacol*. 2020; 98 (5): 612–619. DOI: 10.1124/molpharm.120.000098. PMID: 32913137.
 26. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T.L., Ravelli R.B.G., Paul van Schayck J., Mykytyn A.Z., Duimel H.Q., van Donselaar E., Riesebosch S., Kuijpers H.J.H., Schipper D., van de Wetering W.J., de Graaf M., Koopmans M., Cuppen E., Peters P.J., Haagmans B.L., Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369 (6499): 50–54. DOI: 10.1126/science.abc1669. PMID: 32358202.
 27. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507. PMID: 32075877.
 28. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12 (1): 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336.
 29. Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J., Farzan M., Wohlford-Lenane C., Perlman S., McCray Jr P.B. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005; 79 (23): 14614–14621. DOI: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005. PMID: 16282461.
 30. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. 2020; 144 (5): 213–221. DOI: 10.1159/000507305. PMID: 32203970.
 31. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020; 126 (10): 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. PMID: 32264791.
 32. Deliuwala S., Abdulhamid S., Abusalih M.F., Al-Qasbi M.M., Bachuwa G. Encephalopathy as the sentinel sign of a cortical stroke in a patient infected with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Cureus*. 2020; 12 (5): e8121. DOI: 10.7759/cureus.8121. PMID: 32426200.
 33. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Front Neurol*. 2021; 11: 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095. PMID: 33551947.
 34. Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (6): e90–e95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367. PMID: 29793992.
 35. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–454. DOI: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384.
 36. Hamming I., Timens W., Bultuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. 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. PMID: 15141377.
 37. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C., Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Jensen J.U.S., Fralick M., Schou M., Lamberts M., Gerds T., Fosbol E.L., Phelps M., Kragholm K.H., Andersen M.P., Køber L., Torp-Pedersen C., Solomon S.D., Gislason G., Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020; 142 (21): 2080–2082. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809. PMID: 33054349.
 38. Groß S., Jahn C., Cushman S., Bär C., Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 144: 47–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.031. PMID: 32360703.
 39. Capaccione K.M., Leb J.S., D'souza B., Utukuri P., Salvatore M.M. Acute myocardial infarction secondary to COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2021; 72: 178–182. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.11.030. PMID: 33296828.
 40. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. PMID: 32247212.
 41. Tajbakhsh A., Hayat S.M. G., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A., Johnston T.P., Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19 (3): 345–357. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822737. PMID: 32921216.
 42. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A., Sepe P.A., Resasco T., Camporotondo R., Bruno R., Baldanti F., Paolucci S., Pelenghi S., Iotti G.A., Mojoli F., Arbustini E. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (5): 911–915. DOI: 10.1002/ehf.1828. PMID: 32275347.
 43. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto E., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sglicco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535.
 44. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G., Ferreira L.V.L., Junqueira de Andrade L.Z., Oei S.S.M.L., Mello T.S., Muxfeldt E.S. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021; 35 (1): 4–11. DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4. PMID: 32719447.

Поступила 17.05.2022
Принято в печать 23.09.2022