



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.024>
УДК 616.126-022-071:616.98:578.834.1



Родина Е.В.¹, Корженевская Н.И.¹, Гавриленко Д.И.¹ ✉, Корженевский Ж.Э.², Кадочкина Н.Г.¹

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной клинический кардиологический центр, Гомель, Беларусь

Некоторые особенности инфекционного эндокардита в период пандемии COVID-19-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста разделов статьи – Родина Е.В.; разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста – Корженевская Н.И.; обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста разделов статьи – Гавриленко Д.И.; сбор и обработка материала, редактирование текста – Корженевский Ж.Э., Кадочкина Н.Г.

Подана: 15.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: dm.gavrilenko891@gmail.com

Резюме

Цель. Анализ клинических проявлений инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

Материалы и методы. Проанализированы данные 66 пациентов с диагностированным инфекционным эндокардитом (ИЭ) в период с 2018 по 2022 г. в рамках observational продольного с ретроспективным фрагментом исследования. Были выделены группы: перенесшие COVID-19-инфекцию и без COVID-19-инфекции, с первичным и вторичным ИЭ, с сопутствующими заболеваниями и без сопутствующей патологии. Далее проводились анализ и сопоставление групп по ключевым параметрам.

Результаты. Установлено увеличение числа случаев ИЭ в течение анализируемого периода. С 2020 по 2022 г. в 25 случаях из 46 (54%, 95% ДИ 40,0–68,7) ИЭ был выявлен у подтвержденных реконвалесцентов после инфекции COVID-19. Не выявлено особенностей клинической картины ИЭ у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию. Преобладающими клиническими проявлениями были лихорадка, потливость, озноб. Среди выделенных при микробиологическом исследовании крови микроорганизмов 75% были грамположительными бактериями (n=9) с преобладанием семейства Enterococcaceae.

Заключение. Повторная эхокардиография (ЭхоКГ) должна быть выполнена пациентам, перенесшим COVID-19-инфекцию, в том числе при отсутствии других очевидных показаний к данному исследованию. Для определения сроков и кратности повторной ЭхоКГ необходим анализ большой выборки пациентов с ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, COVID-19-инфекция, перфорация клапана

Rodzina A.¹, Karzhaneuskaya N.¹, Haurylenka D.¹ ✉, Karzhaneuski Z.², Kadotchkina N.¹

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Belarus

Some Features of Infectious Endocarditis during the Pandemic COVID-19 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: development of research design, collection and processing of material, writing the text of sections of the article – Rodzina A.; development of research design, collection and processing of material, text editing – Karzhaneuskaya N.; processing of the material, statistical processing of data, writing the text of sections of the article – Haurylenka D.; collection and processing of material, text editing – Karzhaneuski Z., Kadotchkina N.

Submitted: 15.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: dm.gavrilenko891@gmail.com

Abstract

The purpose of the study is to analyze the clinical manifestations of infective endocarditis in patients who have had COVID-19 infection.

Material and methods. We analyzed the data of 66 patients with infective endocarditis (IE) in the period from 2018 to 2022, this study – is an observational longitudinal with a retrospective fragment. Selective groups were followed: patient after COVID-19 infection and without COVID-19 infection, with primary and secondary IE, with comorbidities and without comorbidities. Further, the groups were analyzed and compared by key parameters.

Results. We observed an increase in the number of cases of IE during the analyzed period. From 2020 to 2022, 25 out of 46 cases (54%, 95% CI 40.0–68.7) had IE in confirmed convalescents after COVID-19 infection. There were no features of the clinical picture of IE in patients who underwent COVID-19 infection. The predominant clinical manifestations were fever, sweating, chills. Among the microorganisms isolated during microbiological blood analysis, 75% were gram-positive bacteria (n=9), with a predominance of the Enterococcaceae family.

Conclusion. Repeat echocardiography should be performed in patients who have had a previous COVID-19 infection, including in the absence of other obvious indications for this study. To determine the timing and frequency of repeated echocardiography, it is necessary to analyze a large sample of patients with IE.

Keywords: infective endocarditis, COVID-19 infection, valve perforation

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит – воспалительное заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже – на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. ИЭ эволюционировал из классических литературных описаний антибиотической эры в коварную проблему, требующую постоянной настороженности современного клинициста.

В современной клинической практике проблема ИЭ стоит достаточно остро. Это обусловлено довольно высокой заболеваемостью (3,1–16 случаев на 100 000 населения в год), выраженным разнообразием клинических форм, увеличением удельного веса стертых, атипичных вариантов течения, эволюцией возбудителей, резистентных к современным антибактериальным препаратам [1]. Несмотря на прогрессивные подходы в ведении пациентов с ИЭ, заболевание по-прежнему ассоциируется с высокой смертностью и тяжелыми, приводящими к инвалидности осложнениями [2–4].

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей. За 2 года пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла эволюция взглядов в различных областях медицины благодаря значительному количеству исследований в области эпидемиологии новой инфекции и ее многочисленных осложнений, наблюдению пациентов в постковидный период, формированию регистров и анализу больших данных. По мере распространения пандемии COVID-19 становилась очевидной проблема тяжелых поражений сердечно-сосудистой системы на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Данная ситуация привлекла внимание исследователей и практикующих врачей во всем мире. Наиболее часто обсуждаемым, распространенным и прогностически значимым является развитие у пациентов с инфекцией COVID-19 диффузного миокардита и острого повреждения миокарда, что, как было показано, обусловлено каскадом нарушений в системе коагуляции, повреждением эндотелия, воздействием на миокард самого вируса, индукцией провоспалительных цитокинов, а также гипоксией, стрессом и другими факторами [5–7]. Исследования, демонстрирующие связь между развитием специфического поражения эндокарда и инфицированием SARS-CoV-2, отсутствуют. Немногочисленны и данные о поражении эндокарда, в частности о частоте, особенностях течения, этиологической структуре ИЭ в период пандемии инфекции SARS-CoV-2 [8]. Случаи возникновения ИЭ за указанный период представлены в публикациях преимущественно в виде отдельных клинических наблюдений [9]. Возможность воспалительного поражения сердца спустя месяцы после перенесенной коронавирусной инфекции практически не изучена.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических проявлений инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование – наблюдательное, продольное, с ретроспективным фрагментом, в которое были включены 66 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет, госпитализированных в ГУ РНПЦ РМиЭЧ, г. Гомель, и Гомельский областной клинический кардиологический центр в период с 2018 по 2022 г. с инфекционным эндокардитом, установленным на основании критериев Duke. Средний возраст пациентов составил $(53,7 \pm 25,3)$ года ($Me=52$). Пациенты следующим образом распределялись по полу: женщин – 14 (21%), мужчин – 52 (79%). Для сравнительного анализа проводилось сопоставление селективных групп (ИЭ после COVID-19-инфекции и без COVID-19-инфекции, первичный ИЭ и вторичный и др.) по ключевым параметрам.

Для диагностики ИЭ применялись критерии Duke, предложенные в 1994 г. Службой эндокардита Университета Duke (в модификации J. Li), одобренные Американской кардиологической ассоциацией в 2005 г.

Основные диагностические критерии:

- положительная гемокультура из 2 отдельных проб крови типичных микроорганизмов (*Str. viridans*, *Str. bovis*, бактерии группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., *Kingella* spp.), *Staph. aureus* или внебольничные штаммы *Enterococcus*), или 2 положительных посева из образцов, взятых с интервалом >12 часов, или 3 (или большинство) из 4 отдельных проб крови (первый и последний образец должны быть взяты с интервалом 1 час);
 - эхокардиограмма с осциллирующей внутрисердечной массой на клапане или поддерживающих структурах, на пути регургитирующих потоков или на имплантированном материале при отсутствии альтернативного анатомического объяснения, или абсцессом, или новым частичным щелевидным дефектом искусственного клапана, или новой регургитацией клапана;
 - серологические методики и ПЦР-исследования, которые эффективны при диагностике ИЭ, вызванного трудно культивируемыми микроорганизмами: *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii* и *Tropheryma*.
- Вспомогательные диагностические критерии:
- предрасполагающее состояние со стороны сердца или внутривенное введение препаратов;
 - лихорадка >38 °C;
 - сосудистые нарушения: артериальная эмболия, легочные инфаркты, грибковая аневризма, внутричерепное кровоизлияние, конъюнктивальные кровотечения, пятна Джейнуэя;
 - иммунологические признаки: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор;
 - микробиологические признаки: положительный посев крови, не соответствующий основным критериям, описанным выше, или серологические признаки активной инфекции с микроорганизмами, соответствующими эндокардиту (за исключением коагулазоотрицательного стафилококка и других причин контаминации).

Диагноз ИЭ выставлялся при наличии 2 основных, или 1 основного и 3 вспомогательных, или 5 вспомогательных критериев [10].

Обработка статистических данных проводилась в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Результаты статистической обработки материала представлены в формате Me (медиана), 25-го (Q25) и 75-го (Q75) процентилей, 95% доверительного интервала (95% ДИ), с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 3 независимыми выборками использовали критерий Краскела – Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлено, что пациенты статистически не различались по возрасту. Мужчин с ИЭ было больше (79% против 21%). Таким образом, среди



Таблица 1

Сравнительная характеристика демографических и клинических данных пациентов с инфекционным эндокардитом

Table 1

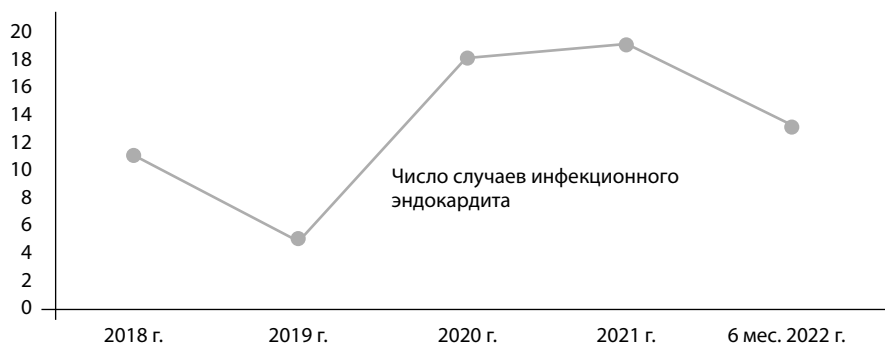
Comparative characteristics of the demographic and clinical data of patients with infective endocarditis

Характеристики	2018 г. n=11	2019 г. n=5	2020 г. n=18	2021 г. n=19	2022 г. (6 меся- цев) n=13	U/χ ²	p
Возраст, лет Me (Q25–Q75)	55 (37,0–78,0)	52 (34,0–74,0)	51 (27,0–79,0)	52 (27,0–71,0)	55 (37,0–71,0)	33,4	0,497
Пол, мужчины/женщины, n	8/3	5/0	14/4	17/2	8/5	1,4	0,235
Симптомы, n:							
лихорадка	8	3	10	13	8	1,23	0,608
одышка	6	3	9	8	11		0,945
боль в грудной клетке (карди- альная)	5	2	7	9	6		0,268
потливость	10	4	11	15	10		0,624
Локализация на клапанах, n:							
аортальный	6	3	9	10	7	1,65	0,874
митральный	3	1	5	3	3		0,748
трикуспидальный	0	0	0	3	1		0,199
сочетания (аортальный + ми- тральный)	2	1	4	3	2		0,894
Тромбоэмболические ослож- нения, n	0	1	1	3	4	2,11	0,146
Без сопутствующих заболева- ний, n, %	5 (45%)	2 (40%)	3 (18%)	12 (63%) p ₃₋₄ =0,001	1 (8%)	0,25	0,614
Сопутствующие заболевания, n:							
артериальная гипертензия:							
1-я степень	2	2	3	0	2	1,15	0,954
2-я степень	5	2	6	4	5		0,648
3-я степень	4	0	4	0	1		0,905
двухстворчатый аортальный клапан	2	2	5	2	3		0,213
ишемическая болезнь сердца	2	1	3	3	3		0,948
ожирение	1	0	0	0	2		0,945
сахарный диабет 2-го типа	1	1	1	2	1		0,874
хроническая болезнь почек	1	1	2	1	4		0,856
отдаленный период ОНМК	1	1	0	1	1		0,950

пациентов с ИЭ преобладали мужчины в возрасте от 46 до 65 лет. Лиц трудоспособного возраста было 27 (41%; 95% ДИ 29,1–62,8), из них мужчин – 22, женщин – 5. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, в динамике с 2018 по 2022 г. представлены в табл. 1.

При оценке динамики числа случаев ИЭ за анализируемый период установлено, что в 2018 г. было диагностировано 11 случаев, в 2019 г. – 5, в 2020 г. – 18, в 2021 г. – 19 и за 6 месяцев 2022 г. – 13. Из представленных данных видно, что наблюдается существенное увеличение числа пациентов с выявленным ИЭ (см. рисунок).

В «ковидный» период (с 2020 г.) в 25 случаях из 46 (54%, 95% ДИ 40,0–68,7) ИЭ был выявлен у подтвержденных реконвалесцентов после инфекции COVID-19. Такая ситуация может иметь разные объяснения (применение курсов антибактериальной



Число случаев инфекционного эндокардита в период с 2018 по 2022 г.
Number of cases of infective endocarditis between 2018 and 2022

терапии, цитостатических препаратов, моноклональных антител и т. д.), но требует дальнейшего детального изучения для оценки возможности ассоциированного или SARS-CoV-2-опосредованного вовлечения эндокарда в патологический процесс.

Клиническая картина ИЭ является неспецифической и в случае подострого течения характеризуется многообразием симптомов. Основные признаки и симптомы, характеризовавшие начало заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Наиболее частым и ранним признаком пациенты указывали лихорадку (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающуюся ознобом различной степени выраженности. В то же время температура тела у ряда пациентов была в пределах нормального значения в течение всего периода наблюдения. Среди других симптомов пациенты указывали выраженную потливость, быструю утомляемость, нарастающую слабость. В единичных случаях в числе первых признаков были отмечены высыпания на коже в виде геморрагической сыпи. Лихорадка, озноб, потливость, быстрая утомляемость, геморрагическая сыпь являются компонентами ведущего синдрома ИЭ – инфекционно-септической интоксикации.

Другим важным клиническим синдромом являются гемодинамические нарушения, обусловленные клапанным поражением. Было установлено, что частота поражения аортального клапана в исследуемой группе составила 53% (95% ДИ 41,0–65,1), митрального – 23% (95% ДИ 12,6–32,8), митрального и аортального одновременно – 18% (95% ДИ 8,9–27,5), трикуспидального – 6% (95% ДИ 0,3–11,8). Частота и структура клапанного поражения не различались при сравнении пациентов с ИЭ в период до возникновения пандемии COVID-19 с пациентами, наблюдавшимися с 2020 г. (табл. 1). Частота ИЭ при отсутствии структурных изменений эндокарда составила 50% (95% ДИ 37,9–62,1). В структуре изменений эндокарда в группе пациентов со вторичным ИЭ преобладали: двустворчатый аортальный клапан, миксоматозная дегенерация, хроническая ревматическая болезнь сердца. В 8 случаях ИЭ был диагностирован у пациентов с протезированным клапаном (12%, 95% ДИ 4,3–20,0), в том числе в 1 случае с имплантированным внутрисердечным устройством.

Нами не было установлено ни одного случая ИЭ у пациентов, достоверно перенесших инфекцию COVID-19 более 1 раза. Среди пациентов с подтвержденной



Таблица 2

Характер деструктивных изменений клапанного аппарата в динамике с 2018 по 2022 г.

Table 2

Character of destructive changes in the valvular heart apparatus in dynamics from 2018 to 2022

Характер деструктивных изменений клапана	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	U/ χ^2	p
Перфорация створки	5	4	10	5	2	0,16	0,693
Параклапанный абсцесс	1	0	3	3	3	0,77	0,381
Частичный отрыв хорд	1	0	7	1	1	1,92	0,166

COVID-19-инфекцией (n=23) ИЭ был выявлен в сроки от 1 до 3 месяцев после диагностированной инфекции. У 2 пациентов поражение клапанов диагностировано в период острого течения COVID-19-инфекции.

По данным трансторакальной двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), неоднократно выполняемой пациентам в течение анализируемого периода, не получено значимых различий по степени и объему клапанных регургитаций, размерам вегетаций. Виды деструктивных изменений клапанного аппарата представлены в табл. 2.

Достоверной разницы по случаям выявления перфораций не выявлено, как и по другим вариантам деструктивных изменений клапанов.

При оценке частоты выявления осложнений ИЭ в период 2018–2022 гг. установлено, что пациенты не различались по данному признаку. Осложнения ИЭ чаще всего были представлены периферическими тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) – 17%, инфарктом селезенки – 3%, острым нарушением мозгового кровообращения – 3%, впервые выявленным острым интерстициальным нефритом – 3%.

В связи с увеличением количества разнообразных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, распространением потребления инъекционных наркотиков, повсеместным использованием в клинической практике антибактериальных препаратов, лечением глюкокортикостероидами и цитостатиками, а также по причине усовершенствования микробиологических и серологических методов исследования, позволяющих выявить в том числе редкие возбудители, ИЭ в настоящее время является полиэтиологичным заболеванием, спектр возбудителей которого постепенно расширяется [11]. В то же время в большинстве случаев сообщается о невысоком показателе положительного бактериологического исследования образцов крови – 13% и лишь при использовании специальных флаконов – до 68,3%, что снижает диагностическую ценность критериев Duke для выявления заболевания [12]. Перечень выделенных при исследовании гемокультуры микроорганизмов представлен в табл. 3.

Мы также должны констатировать небольшое число положительных гемокультур и отсутствие редких возбудителей ИЭ. При исследовании гемокультуры, выполненном у всех пациентов в соответствии с протоколом обследования, положительные результаты получены у 12 (18,2%; 95% ДИ 0,1–24,1). Микробные ассоциации не выявлены. Основными бактериальными агентами при микробиологическом исследовании крови были грамположительные бактерии (75%, n=9) с преобладанием семейства Enterococcaceae. Среди нетипичных возбудителей следует отметить 1 случай обнаружения грибов рода *Candida* у реципиента почечного трансплантата,

Таблица 3
Спектр выявленных микроорганизмов
Table 3
Spectrum of detected microorganisms

Отношение к окраске по Граму	Наименование микроорганизма	Количество случаев
Грамотрицательные	Escherichia coli	1
	Klebsiella pneumoniae	1
Грамположительные	Enterococcus faecalis	2
	Enterococcus spp.	3
	Streptococcus sp.	1
	Staphylococcus aureus	3
Грибы	Candida sp.	1

получавшего иммуносупрессивную терапию. Значимой динамики по изменению этиологической структуры ИЭ за период наблюдения не получено, вероятно, по причине малого количества выделенных патогенов. При исследовании чувствительности патогенов к антимикробным лекарственным средствам не выделено чрезвычайно-резистентных или мультирезистентных штаммов.

Летальные исходы в стационаре наступили в 7 случаях (возраст умерших от 46 до 74 лет, Me=69). Среди причин смерти пациентов были указаны: сепсис (n=3), ТЭЛА (n=2), ТЭЛА + инфаркт миокарда (n=1), тромбоз мезентериальных артерий (n=1).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании предпринята попытка анализа клинических проявлений, характера поражений и частоты случаев ИЭ в период распространения инфекции COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в период COVID-19-инфекции увеличилось число случаев выявления ИЭ. Опубликованные данные, подтверждающие непосредственное повреждение вирусом ткани сердечных клапанов, отсутствуют. Известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является рецептором для SARS-CoV-2. ACE2 экспрессирован на фибробластах клапанов сердца, а у пациентов со стенозом аортального клапана обнаружена аномальная экспрессия ACE2 в макрофагах и миофибробластах, участвующих в ангиогенезе [13, 14]. Исследование роли SARS-CoV-2 в развитии клапанных поражений является перспективным и интересным направлением. Формирование нарушений функции клапанов сердца при подостром течении ИЭ может происходить в течение длительного времени. Поиск их зачастую инициируется после эмболических эпизодов, когда диагностика является запоздавшей. По нашим данным, максимальный период выявления ИЭ после подтверждения COVID-19-инфекции составил 3 месяца. По этой причине целесообразной является повторная визуализация клапанов сердца (стандартная трансторакальная ЭхоКГ) для оценки наличия изменений в сравнении с исходными данными, даже при отсутствии клинических признаков у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288(1):75–81.
2. Bin Abdulhak A.A., Baddour L.M., Erwin P.J. et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Global Heart*. 2014;9(1):131–143.
3. Cecchi E., Chirillo F., Castiglione A. et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIE): focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015;190:151–156.
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–3128.
5. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russian)
6. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Cardiovascular Pathology in Patients with COVID-19. *Cardiology*. 2020;60(8):23–26. (In Russian)
7. Kang Y., Chen T., Mui D. et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106:1132–41.
8. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Y. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):4–11. (In Russian)
9. Dias C.N., Brasil Gadelha Farias L.A., Moreira Barreto Cavalcante F.J. Septic Embolism in a Patient with Infective Endocarditis and COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2160–2161.
10. Ferri F.F. *Ferri's Clinical Advisor*: 5 Books in 1, Expert Consult. St Louis: Mosby; 2015. 1824 p.
11. Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, clinical picture (part I). *Modern rheumatology*. 2008;2:32–38. (In Russian)
12. Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. *The Clinician*. 2020;14(1–2):82–90. (In Russian)
13. Vukusic, K., Thorsell, A., Muslimovic, A. et al. Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep*. 2022;12:965.
14. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35–43.