



Соколовская В.В. ✉, Литвинова А.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Соколовская В.В., Литвинова А.А.; анализ данных и написание текста – Соколовская В.В., Литвинова А.А.; научное редактирование – Соколовская В.В.

Для цитирования: Соколовская В.В., Литвинова А.А. Влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(1):64–77. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.006>

Подана: 13.01.2024

Принята: 04.03.2024

Контакты: vlada-vs@inbox.ru

Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, унесшая жизни более 6,9 млн человек, по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 относится к респираторным патогенам, на сегодняшний день доказано, что при COVID-19 возможно развитие поражения фактически всех органов и систем. При этом все большее внимание уделяется отдаленным последствиям новой коронавирусной инфекции. Впервые о «long COVID» стало известно в апреле 2020 г., когда пациенты стали замечать различные остаточные симптомы, сохраняющиеся после стихания острого периода болезни. Особую тревожность вызывает длительное страдание сердечно-сосудистой системы, встречающееся среди разных возрастных когорт. В статье представлен обзор литературы на тему поражения сердечно-сосудистой системы в острую фазу и в отдаленный период COVID-19. Описаны возможные патогенетические механизмы развития длительного страдания сердечно-сосудистой системы, приведены отечественные и зарубежные данные, демонстрирующие повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 12 месяцев после первичного заражения: различных нарушений ритма и проводимости, воспалительных заболеваний сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, тромбоэмболических и других осложнений. Обоснована необходимость создания крупномасштабных генетических консорциумов, таких как COVID Human Genetic Effort, с целью дальнейшего изучения возможных сердечно-сосудистых последствий новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистая система, методы диагностики, дети, инфекция

Vlada V. Sokolovskaya ✉, Alexandra A. Litvinova
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Vlada V. Sokolovskaya, Alexandra A. Litvinova; data analysis and text writing – Vlada V. Sokolovskaya, Alexandra A. Litvinova; scientific editing – Vlada V. Sokolovskaya.

For citation: Sokolovskaya V., Litvinova A. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):64–77 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.006>

Submitted: 13.01.2024

Accepted: 04.03.2024

Contacts: vlada-vs@inbox.ru

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19, which has claimed the lives of more than 6.9 million people, remains a global health challenge. Despite the fact that the SARS-CoV-2 virus belongs to respiratory pathogens, it has been proven to date that COVID-19 can affect practically all organs and systems. At the same time, more and more attention is being paid to long-term consequences of the new coronavirus infection. For the first time, "long COVID" became known in April 2020, when patients began noticing various "residual" symptoms that persisted after the acute period of the disease had subsided. Of particular concern is a long-term suffering of the cardiovascular system occurring among different age cohorts. The article presents a literature review on the topic of cardiovascular damage in the acute phase and the remote period of COVID-19.

Possible pathogenetic mechanisms of long-term cardiovascular suffering are described, domestic and foreign data are presented demonstrating an increased risk of developing cardiovascular diseases within 12 months after primary infection: various rhythm and conduction disorders, inflammatory heart diseases, coronary heart disease, heart failure, thromboembolic and other complications. The need for creating large-scale genetic consortia, such as the COVID Human Genetic Effort, is substantiated in order to further study possible cardiovascular consequences of the new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, cardiovascular system, diagnostic methods, children, infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Разрушительное воздействие новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКВИ) на здравоохранение и жизни людей, несомненно, стало одним из худших бедствий, с которыми столкнулось человечество за последние десятилетия. На сегодняшний день опубликовано значительное количество данных, демонстрирующих сохранение процессов органной дисфункции в постинфекционный период, при этом большое внимание уделяется симптомам и синдромам, зарегистрированным спустя длительный промежуток времени после острой фазы заболевания [1]. Впервые о «long COVID» стало известно в апреле 2020 г., когда пациенты стали замечать различные

остаточные симптомы, сохраняющиеся после стихания острого периода болезни [2]. Хотя общепринятого определения до сих пор не существует, Национальным институтом здравоохранения США «long COVID» был определен как сохранение симптомов в течение 4 и более недель после заражения SARS-CoV-2. Этот термин в зависимости от продолжительности симптомов включает две фазы: продолжающуюся симптоматическую фазу (4–12 недель) и непосредственно пост-COVID-19-синдром (>12 недель) [3]. В последних гайдлайнах и метаанализах «long COVID» (синонимичны в различных источниках: «постковид», подострые последствия COVID-19 (PASC)) трактуется как состояние, связанное с перенесенной НКВИ и характеризующееся широким спектром полиорганных симптомов, сохраняющееся более 12 недель с момента заболевания [4]. Исследователями было установлено, что по меньшей мере 65 млн человек во всем мире столкнулись с отдаленными последствиями COVID-19, при этом одной из наиболее уязвимых для вируса SARS-CoV-2 систем является сердечно-сосудистая. Так, Maestre-Muñiz M. et al. (2021) показали, что 57% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, сообщили о сохранении ряда клинических проявлений в течение 1 года после первоначального заражения вирусом. Стоит отметить, что и в данной когорте одними из ведущих стали жалобы, касающиеся сердечно-сосудистой системы [5]. До сих пор окончательно не определен точный срок, в течение которого могут наблюдаться ассоциированные с COVID-19 симптомы. Считается, что многие из них могут сохраняться годами, а некоторые из них – всю жизнь [6].

Таким образом, есть все основания предполагать, что долгосрочные последствия COVID-19 могут стать еще одной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения [7]. Безусловно, существуют определенные дискуссионные вопросы: правомочно ли употребление термина «лонгковид» по отношению к состояниям, сохраняющимся более 12–18 месяцев после острой фазы заболевания, или же более грамотным подходом будет создание и употребление новой терминологической дефиниции? Каковы патогенетические механизмы развития столь отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции? Известны ли нам доподлинно все возможные варианты страдания организма, ассоциированного с COVID-19? На последний вопрос осмелимся ответить: на наш взгляд, бесспорно, очень многое нам лишь только предстоит узнать. В своей клинической практике мы всё чаще встречаемся с различными патологическими состояниями, триггерным фактором для которых, по нашему мнению, явился вирус SARS-CoV-2, и их многообразие, вариабельность течения, распространенность абсолютно среди всех возрастных групп четко демонстрируют, что изучение данной проблемы является приоритетным направлением медицинских исследований будущих десятилетий.

Настоящий обзор мы хотим посвятить изучению нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), развивающихся в связи с новой коронавирусной инфекцией, поскольку сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире, ежегодно поражая более 19 миллионов человек. По данным Американской ассоциации кардиологов (the American Heart Association), за первый год пандемии SARS-CoV-2 число смертей от ССЗ увеличилось с 874 613 в 2019 г. до 928 741 в 2020 г., что является самым высоким показателем прироста за последнее пятилетие [8]. Результаты крупнейшего исследования Xie Y. et al. (2022), охватившего 153 769 человек, перенесших COVID-19, продемонстрировали повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение

12 месяцев после первичного заражения: различных нарушений ритма и проводимости, воспалительных заболеваний сердца, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений (скорректированные коэффициенты частоты случаев для всех сердечно-сосудистых исходов в период до и после воздействия COVID-19 были значительно выше 1). При этом авторами было показано, что риски развития патологии со стороны сердца были независимы от наличия исходных заболеваний ССС, что подтверждает многочисленные наблюдения о возникновении отдаленных последствий НКВИ даже у ранее здоровых людей [9]. В то время как непосредственные последствия заражения COVID-19 хорошо известны, долгосрочные последствия, особенно в отношении состояния сердечно-сосудистой системы, остаются темой продолжающихся исследований.

■ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ОСТРУЮ ФАЗУ COVID-19

Согласно консенсусу экспертов о влиянии COVID-19 на тактику ведения пациентов с ССЗ (Китай, 2023), факт воздействия вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему является абсолютно бесспорным. При этом необходимо подчеркнуть, что страдание СС, нередко заканчивающееся фатально, может развиваться у представителей всех возрастных групп [10]. По последним данным, наиболее распространенными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы в острый период НКВИ являются повреждения миокарда, аритмии, сердечная недостаточность (СН) и острый коронарный синдром (ОКС) [11, 12]. Помимо непосредственной опасности для жизни, данные состояния ассоциированы с повышенным риском хронизации и существенным снижением уровня популяционного здоровья в будущем. Еще в 2020 г. была опубликована работа Bhatla A., в которой авторы анализировали частоту встречаемости аритмий у госпитализированных по поводу COVID-19. Согласно результатам, у 10,4% пациентов с НКВИ регистрировались различные нарушения ритма, при этом наиболее распространенными были: фибрилляция предсердий, длительная желудочковая тахикардия, брадиаритмии [13]. С момента выхода в свет указанного исследования прошло 3 года, и данные, накопленные за указанный промежуток времени, лишь подтверждают исходные наблюдения [14, 15]. Существуют предположения о том, что SARS-CoV-2 может поражать клетки-пейсмейкеры, непосредственно влияя на процессы генерирования и проведения импульса [16].

■ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Стоит отметить, что, согласно последним публикациям, наиболее распространенным нарушением ритма в острую фазу COVID-19 является фибрилляция предсердий, регистрируемая у 15–20% госпитализированных пациентов [17]. При этом нередко данная патология является впервые выявленной [18]. Впервые возникшая фибрилляция предсердий существенно увеличивает риск сердечной недостаточности, инсульта и летального исхода у пациентов с COVID-19. Развитие этого состояния диктует необходимость коррекции терапевтических подходов. Так, согласно ведущим современным рекомендациям, у пациентов со стабильной гемодинамикой в первую очередь следует рассмотреть вопрос о фармакологическом лечении, при этом, выбирая антиаритмические и антикоагулянтные препараты, необходимо учитывать их

взаимодействие с противовирусными средствами. У пациентов с нестабильной гемодинамикой нужно провести электрокардиоверсию с последующей соответствующей повторной оценкой кардиологического статуса. В ряде случаев, после коррекции нарушений со стороны свертывающей системы крови, необходимо рассмотреть вопрос о катетерной абляции предсердий. Крайне важно понимать, что абсолютно все штаммы вируса SARS-CoV-2 являются потенциально проаритмогенными. Все больше исследований демонстрируют, что и омикрон, которому в широких кругах традиционно приписывается более легкое клиническое течение, довольно часто приводит к возникновению нарушений сердечного ритма [19, 20].

■ ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ НКВИ И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА

В настоящее время ведущими специалистами в области кардиологии доказано, что диагноз «миокардит» не совсем правомочен по отношению к тому поражению миокарда, которое развивается при воздействии на сердце вируса SARS-CoV-2. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой патологии по диагностике миокардита, наличия очагового воспалительного инфильтрата недостаточно для постановки диагноза при отсутствии истинного некроза миоцитов [21]. Исследования показывают, что истинный мионекроз при новой коронавирусной инфекции встречается редко, а серия вскрытий, в свою очередь, продемонстрировала, что у 61,5% пациентов была выявлена значительная вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в миокарде без связи с воспалительным процессом [22, 23]. Кроме того, для точной верификации потенциального диагноза «миокардит» необходимо проведение эндомикардиальной биопсии, которая в силу инвазивности характера и весьма ограниченной чувствительности не может проводиться рутинно. Повышение уровня тропонинов может наблюдаться при любом повреждении миокарда, поэтому ассоциировать данный показатель с миокардитом можно лишь в определенном клиническом контексте. Стоит признать, что самым доступным методом диагностики патологии со стороны сердечно-сосудистой системы по-прежнему остается электрокардиографическое исследование, которое, к сожалению, не является высокоспецифичным. ЭКГ-изменения при миокардите трудно назвать строго патогномоничными, поскольку описанные на сегодняшний день отклонения включают в себя целый ряд ЭКГ-паттернов [24]. В силу всего вышесказанного точная распространенность поражения миокарда и истинного миокардита при COVID-19 доподлинно неизвестна. Так, например, в исследовании, проведенном в Соединенных Штатах, подсчитано, что на каждые 1000 госпитализированных пациентов с COVID-19 приходилось 2,4 случая определенного или вероятного миокардита и 4,1 случая возможного миокардита [25]. При этом своевременная диагностика повреждения миокарда в острую стадию COVID-19 играет важную прогностическую роль, поскольку данное состояние закономерно ассоциируется со снижением фракции выброса, кардиогенным шоком и развитием сердечной недостаточности [17, 26, 27]. Доказано, что наличие повреждения миокарда во время госпитализации также связано с развитием отдаленных последствий COVID-19 в течение нескольких месяцев после острой фазы [28]. Нередки случаи развития и острого перикардита на фоне НКВИ, который чаще встречается в совокупности с поражением миокарда.

Диагноз обычно ставится на основании данных электрокардиограммы о диффузном подъеме сегмента ST и депрессии PR, реже могут наблюдаться перикардальный выпот и тампонада [29].

Неоспоримая значимость различных иммунокомпетентных клеток в иммунопатогенезе принадлежит резидентным воспалительным клеткам периферических тканей, а также циркулирующим иммунным комплексам. Во время острой фазы вирусной инфекции часть различных иммунных клеток (моноциты, дендритные клетки, различные субпопуляции В- и Т-лимфоцитов) вовлекается из периферической крови в инфицированную ткань миокарда. Массовое разрушение инфицированных вирусом клеток миокарда эффекторными клетками иммунной системы тесно связано с быстрой элиминацией возбудителя, что может благоприятствовать развитию острого поражения миокарда. Эффективной элиминации возбудителя способствует создание провоспалительного микроокружения в тканях миокарда. При его разрушении запускаются процессы репарации и регенерации воспаленных тканей, которые способны привлечь к воспаленному миокарду циркулирующие иммунные клетки различных субпопуляций. В то же время персистирующая инфекция может быть сформирована благодаря инфицированным вирусом, но выжившим клеткам, что в свою очередь станет причиной развития хронического поражения миокарда [30].

■ ОСТРАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА)

Пациенты с COVID-19 подвергаются повышенному риску тромбоза, в первую очередь – развития острой тромбоэмболии легочной артерии. ТЭЛА следует подозревать при наличии необъяснимой гипоксемии, внезапного ухудшения дыхательной функции, впервые возникшей тахикардии, необъяснимого падения артериального давления, проявлений тромбоза глубоких вен нижних конечностей и признаков повышенной нагрузки на правые отделы сердца, о чем свидетельствуют ЭКГ или эхокардиография [31]. Диагностическая ценность D-димера при тромбоэмболии легочной артерии на фоне COVID-19, как правило, низка, поскольку сама НКВИ также может повышать его уровень. Для верификации диагноза необходима КТ-ангиография легочных артерий. Тактически верным является проведение тромболитической или антикоагулянтной терапии согласно действующим рекомендациям. Не следует забывать о потенциально возможном взаимодействии указанных препаратов с противовирусными средствами.

Безусловно, ряд жизнеугрожающих состояний, развивающихся в острую фазу COVID-19, не заканчивается на обозначенных выше патологиях. Так, например, известно, что состояние гиперкоагуляции и воспалительная реакция, индуцированные вирусом SARS-CoV-2, могут увеличить частоту развития острого инфаркта миокарда, требующего, в свою очередь, проведения реваскуляризации и последующего лечения в соответствии с четко обозначенными временными рамками [32]. Список можно продолжать бесконечно. Справедливо подчеркнуть, что со многими осложнениями со стороны ССС в острую фазу инфекции врачи на сегодняшний день научились весьма удачно справляться. Гораздо более неизученными в настоящее время остаются отдаленные сердечные последствия НКВИ, о которых будет рассказано далее.

■ ДОЛГОСРОЧНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19

Принимая во внимание регулярное пополнение базы данных о дисфункциональных и морфологических сердечно-сосудистых расстройствах, развивающихся в отдаленный период COVID-19, можно бесспорно утверждать, что изучение данного вопроса является одним из перспективных направлений современной медицины. Так, в большом когортном исследовании (Xie Y. et al., 2022) было показано увеличение числа случаев нарушений мозгового кровообращения, аритмий, ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, ишемической и неишемической кардиомиопатии, сердечной недостаточности и тромботических нарушений у пациентов в период от 30 дней до 12 месяцев после заражения COVID-19 по сравнению с контрольными группами [9]. В общей сложности новая коронавирусная инфекция была достоверно связана с повышением риска одного из данных осложнений более чем на 50% (ОР 1,63, 95% ДИ 1,59–1,68). Поразительно, что эти наблюдения были сделаны даже среди когорты пациентов, перенесших инфекцию в легкой форме в амбулаторных условиях. Недавнее проспективное исследование (Puntmann V.O. et al., 2022), включавшее только пациентов с легкими симптомами COVID-19 и без предшествующих заболеваний сердца, дало аналогичные результаты. После комплексного обследования сердечно-сосудистой системы в течение года было установлено, что у 57% пациентов наблюдались стойкие клинические симптомы, указывающие на воспалительное поражение сердца после COVID-19 [33]. Результаты исследований Lavelle M.P. et al. (2022) демонстрируют возникновение различных нарушений ритма в острую и отдаленную фазы инфекции у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых расстройств в анамнезе [34]. Авторы другой научной работы говорят о впервые возникших артериальной гипертензии и сердечной недостаточности у людей, переболевших COVID-19, через год от момента первичного заражения [5]. Whitaker M. et al. (2022) установили высокую популяционную распространенность ряда стойких кардиореспираторных симптомов: учащенного сердцебиения, неспецифической боли в груди, одышки, непереносимости физической нагрузки и ортостатической гипотензии [35]. Эти гетерогенные клинические проявления, в настоящее время обобщаемые аббревиатурой PASC (постострые последствия инфекции SARS-CoV-2), объясняются различными патогенетическими механизмами, в том числе глубокими нарушениями со стороны сердечной системы. Имеются данные, отражающие формирование структурных изменений в сердечной мышце в подострый период COVID-19. Доказано, что признаки активного воспаления миокарда могут сохраняться спустя 2–3 месяца после перенесенного заболевания, однако об их эволютивном процессе в более поздние сроки пока достоверно неизвестно [36]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании (Великобритания, 2021) с помощью эхокардиографических методов диагностики было показано наличие стойких признаков прогностически неблагоприятного ремоделирования желудочков у 29% пациентов через 3 месяца после первичного заражения [37]. Согласно результатам работы Pelà G. et al. (2021), у 39% обследованных были выявлены ЭхоКГ-признаки расширения правого желудочка, у 16% – диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и у 10% – систолическая дисфункция ЛЖ спустя 5 месяцев после клинического выздоровления [38].

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Безусловно, сегодня мы не можем с абсолютной уверенностью определить, являются ли развивающиеся в столь отдаленные сроки нарушения со стороны ССС первичным следствием острого инфекционного процесса или же они представляют собой вторичные по отношению к исходному патологическому воздействию изменения. Для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития сердечных последствий НКВИ, грамотной их диагностики и разработки тактики по профилированию необходимо пристальное наблюдение методом сплошной выборки за людьми, перенесшими COVID-19. На наш взгляд, исследование не должно ограничиваться лишь одной возрастной группой, поскольку сегодня не остается никаких сомнений в возможности тяжелого течения данной инфекции и в детской популяции. В ходе собственных научных трудов мы установили, что у большей части педиатрических пациентов без исходной коморбидной сердечной патологии развиваются определенные структурно-функциональные нарушения со стороны ССС в срок до 6 месяцев после болезни. К сожалению, научных изысканий, посвященных изучению пролонгированного COVID-19 у детей, в настоящее время крайне мало, поэтому работа в данном направлении является одним из ключевых приоритетов нашей научной деятельности [39].

Прошло более 3 лет с начала пандемии COVID-19, и в связи с этим фокус исследований переместился с изучения патогенетических механизмов острой фазы заболевания на определение патофизиологических основ развития отдаленных клинических и субклинических последствий инфекции. Существуют предположения, что патогенез ассоциированных с COVID-19 сердечных проявлений может включать остаточные нарушения дыхания с изменением нормального потребления клетками и тканями кислорода, легочную гипертензию, мышечную дезадаптацию, цитокиновую дисрегуляцию, дисфункциональные расстройства левого и правого желудочков, хронотропную некомпетентность, нарушение парасимпатического тонуса [40]. Мы вынуждены признать, что комплексного понимания более углубленных патофизиологических механизмов на сегодняшний день, к сожалению, нет. Вместе с тем зарубежными коллегами опубликованы весьма интересные перспективные данные, заслуживающие освещения в настоящем обзоре.

■ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Ученые предполагают, что причина развития отдаленных последствий COVID-19 может скрываться в ряде генов, дифференциально экспрессируемых в различных типах клеток и отвечающих за реализацию клеточного ответа при вирусных инфекциях [41]. Особое значение имеют молекулярные особенности и количество ACE-2 рецепторов, связанных с X-хромосомой. Повышенная экспрессия растворимого в плазме крови ACE-2 (sACE-2) была обнаружена у пациентов с инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий, заболеваниями клапанов и сердечной недостаточностью [42]. При этом хорошо известно, что взаимодействие вирусной спайк-частицы со структурным доменом белка также приводит к увеличению sACE-2, что потенциально демонстрирует корреляцию между генетически детерминированными индивидуальными особенностями ACE-2 рецепторов, их тропизмом к вирусу SARS-CoV-2 и развитием отдаленных СС-последствий.

В 2020 году Bastard P. et al. идентифицировали структуру генетического аппарата, участвующего в выработке IFN I типа и ассоциированного с плохими клиническими исходами у пациентов с пневмонией [43]. Учитывая, что воспаление (как базовый патофизиологический процесс) и иммунологические нарушения рассматриваются как потенциальные механизмы отдаленных сердечно-сосудистых последствий, можно предположить, что интерфероны являются «критическими» молекулами, ответственными за персистирующее повреждение сердечной мышцы после заражения SARS-CoV-2. Однако стоит отметить наличие данных об отсутствии связи уровня IFN и клинического статуса пациента в острый период заболевания [44]. Таким образом, роль данных молекулярных агентов и генов, обеспечивающих их продукцию, в развитии так называемого long COVID окончательно не определена и данный вопрос требует дальнейшего пристального изучения.

Не менее интересными являются данные о связи группы крови с острыми и отдаленными последствиями новой коронавирусной инфекции. Исследование общегеномной ассоциации, охватившее 1980 пациентов с дыхательной недостаточностью, обусловленной COVID-19, показало, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генетическом локусе группы крови ABO связан с тяжестью заболевания [45]. При этом роль генетических вариантов локуса ABO в детерминизме долгосрочных сердечно-сосудистых изменений после заражения вирусом SARS-CoV-2 до сих пор неизвестна. Учитывая, что данная последовательность ДНК связана с предрасположенностью к различным заболеваниям (например, к раку, сердечно-сосудистым заболеваниям, инфекциям, гематологическим нарушениям и т. д.), можно предположить, что нуклеотидные особенности локуса потенциально могут быть связаны и с отдаленными последствиями новой коронавирусной инфекции [46].

Бесспорно, понимание генетических основ развития подострых сердечно-сосудистых проявлений COVID-19 является необходимым для грамотной идентификации групп риска и разработки тактической стратегии по профилактике. Многообразие вариантов взаимодействия макро-, микроорганизмов, различие клинических проявлений острой и пролонгированной фаз заболевания, несомненно, обусловлены индивидуальными генетическими особенностями. Необходимо подчеркнуть, что недавно были созданы международные крупномасштабные генетические консорциумы, такие как COVID Human Genetic Effort, с целью определения генетических детерминант длительного COVID-19 и его сердечно-сосудистых особенностей [47, 48]. Генетические подходы подводят исследователей к первопрочине состояний, и именно поэтому они полноправно являются ведущим направлением исследований.

■ СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВИРУСНЫЙ РЕЗЕРВУАР?

Хорошо известно, что некоторые вирусы сохраняются в организме человека пожизненно, однако они, как правило, не вызывают развития пролонгированной воспалительной реакции. Интересным представляется изучение возможности наличия резервуаров возбудителя НКВИ в различных органах и системах через определенное время после клинического выздоровления. Так, анализ биоптатов кишечника методом иммунной флуоресценции и полимеразной цепной реакций показал персистенцию мРНК и белка вируса в клетках спустя 4 месяца после заражения [49].

По-прежнему дискуссионным остается вопрос инфицирования клеток миокарда вирусом SARS-CoV-2. Имеются доказательства обнаружения патогена

в кардиомиоцитах при их биопсии [48], однако отсутствие дифференцировки истинного поражения миоцитов от патологических стромальных, сосудистых и воспалительных клеточных процессов, а также отсутствие применения в рутинной практике инвазивных и углубленных лучевых методов диагностики на сегодняшний день исключают возможность категорических выводов. По мнению Tanacli R. et al. (2021), имеется довольно мало убедительных данных о развитии острого или персистирующего лимфоцитарного миокардита даже среди пациентов с пролонгированными сердечно-сосудистыми последствиями [50]. Однако ученые предполагают, что при новой коронавирусной инфекции развивается уникальный тип миокардита, связанный с диффузной инфильтрацией сердца клетками линии моноцитов/макрофагов [51]. Несмотря на отсутствие единой терминологической ясности, бесспорным является факт страдания миокарда в острый и отдаленный периоды инфекции. Так, проспективное когортное исследование (Dennis A. et al., 2021), в котором приняли участие пациенты, перенесшие COVID-19 и имеющие исходно низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что через 4 месяца после заражения у 19% обследованных были обнаружены МРТ-признаки активного воспаления миокарда [52]. Справедливо подчеркнуть, что инфицирование кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, вирусом SARS-CoV-2 *in vitro* приводит к нарушению их транскриптома, фрагментации миофибрилл и разрушению ядер [53]. Принимая во внимание все опубликованные данные, можно сделать вывод о длительном страдании миокарда, ассоциированном с COVID-19, тем не менее исследователям предстоит потрудиться для определения истинных гистологических вариантов поражения сердца и разработки единых научных дефиниций.

■ КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Было обнаружено, что COVID-19 вызывает повышенную экспрессию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). Модифицированный «декорированный» хроматин играет важную роль в переходе от острой к пролонгированной фазе коронавирусной инфекции. По мнению ученых, целенаправленное ингибирование NETs может стать эффективным терапевтическим подходом к нивелированию долгосрочных сердечно-сосудистых последствий. Дополнительный иммунный механизм, способствующий длительному COVID-19, может включать эпигенетическое перепрограммирование гемопоэтических предшественников, которое изменяет фенотип клеток крови. Так, недавний анализ образцов крови небольшого числа пациентов (17 человек с острым COVID-19, 14 выздоровевших и 20 здоровых добровольцев) методом флуоресцентной цитометрии с исследованием деформируемости клеток в режиме реального времени (RT-FDC) показал, что вирус SARS-CoV-2 вызывает значительные изменения в размере и жесткости эритроцитов и лейкоцитов [54].

В последнее время внимание многочисленных исследователей обратилось ко вкладу процессов клеточного старения в развитие отдаленных последствий COVID-19. Установлено, что инвазия SARS-CoV-2 в организм человека через Toll-подобный рецептор TLR3 индуцирует усиление секреции провоспалительных, повреждающих ткани молекул, ассоциированных со старением (SASP) [55]. SASP активирует нейтрофилы для выработки NETs, способствует активации тромбоцитов и усиливает воспалительную реакцию организма на вирус. Кроме того, SASP может

усиливать клеточное старение по паракринному пути, что в дальнейшем приводит к повреждению тканей и органов [56]. Предполагается, что целенаправленное ингибирование TLR3 может способствовать смягчению неблагоприятных клинических исходов, вызванных COVID-19. Весьма тревожными являются свидетельства того, что заражение SARS-CoV-2 может ускорить эпигенетические «часы» за счет увеличения метилирования возраст-чувствительных CpG-островков ДНК и укорочения теломер. У людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было выявлено значительное укорочение теломер в клетках крови, а также зафиксировано ускорение процессов биологического старения (на 5 лет выше нормы). Это позволяет предположить, что эпигенетические изменения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, могут способствовать длительным симптомам COVID-19. Однако необходимо подчеркнуть, что молекулярно-генетические механизмы отдаленных сердечно-сосудистых проявлений/последствий новой коронавирусной инфекции изучены лишь в незначительной степени ввиду сложностей в создании лабораторных моделей, удовлетворяющих всем необходимым для исследований обозначенной проблемы условиям.

■ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелиоциты крайне важны для поддержания вазоконстрикции и диастолы, регулирования потока клеток, молекул и жидкостей как внутри, так и снаружи кровеносных сосудов, поддержания баланса свертывания крови и процессов фибринолиза и участия в иммунных воспалительных реакциях [57]. Когда эндотелиальные клетки становятся структурно и функционально ослабленными, индуцируется развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и гипертония. Данные гистологического исследования материала людей, умерших от COVID-19, свидетельствуют о наличии эндотелиального воспаления и дегенерации эндотелиоцитов во многих органах и системах. Кроме того, с помощью методов электронной микроскопии было зафиксировано непосредственное присутствие вирусных структур в эндотелиальных клетках зараженных вирусом SARS-CoV-2 людей [58]. Необходимо понимать, что страдание сосудов неизбежно влечет за собой развитие полиорганной патологии с возможным серьезным поражением жизненно важных органов и систем.

■ ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

В нескольких исследованиях была показана роль нарушения нормального метаболизма железа в развитии COVID-19. Baier M.J. et al. впервые продемонстрировали, что SARS-CoV-2 может вызывать дисбаланс в гомеостазе железа и приводить к снижению способности клеток к накоплению железа, что, в свою очередь, индуцирует выработку активных форм кислорода, вызывая повышенный окислительный стресс и клеточное повреждение кардиомиоцитов [59]. Han et al. установили, что возбудитель НКВИ индуцирует ферроптоз в клетках-кардиостимуляторах синоатриального узла человека, вызывая тяжелое перекисное окисление липидов, что ассоциируется с дисфункциональной электрокардиостимуляцией и развитием брадикардии [16]. Снижение внутриклеточного накопления железа и нормализация его обмена рассматривается как один из возможных путей уменьшения повреждения миокарда и аритмогенеза.

Безусловно, нельзя обойти стороной и вклад психосоциальных расстройств в развитие отдаленных сердечно-сосудистых последствий НКВИ. Доказано, что пандемия новой коронавирусной инфекции в корне поменяла привычный образ жизни людей. Метаанализ, посвященный изучению уровня тревоги, депрессии и стресса до и во время пандемии COVID-19, показал, что их распространенность существенно увеличилась во время пандемии [60]. Кроме того, меры, принятые для уменьшения дальнейшего распространения заболевания, привели к безработице, снижению доходов, недостатку физической активности и социальной изоляции. Все эти события прямо или косвенно являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [61]. COVID-19, аффективные расстройства и ССЗ не могут существовать независимо, возможно лишь их комплексирование, взаимное потенцирование и, как следствие, создание порочной системы, индуцирующей развитие страдания сердечной системы.

■ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Несомненно, целый ряд вопросов нам лишь только предстоит решить. Является ли «long COVID» (правомерен ли данный термин?) продолжением активного заболевания или же представляет собой новое полиорганное состояние, связанное с морфологическими и функциональными изменениями, вызванными вирусом? Каковы долгосрочные (>1 года) сердечно-сосудистые последствия длительного COVID? Что представляют собой отдаленные нарушения гемодинамики у пациентов с POTS, вегетативной дисфункцией или гипертензией, вызванной COVID? Индуцирует ли COVID-19 дислипидемию, подобную предыдущим вариантам коронавируса MERS, и приведет ли это к ускорению процессов атеросклероза? Каковы последствия вирусной нагрузки кардиомиоцитов для их будущего функционирования? И, пожалуй, самый важный вопрос, имеющий непосредственное клиническое значение: что должен включать в себя скрининг пациентов, перенесших COVID-19? Какими должны быть целевые сердечно-сосудистые исследования у пациентов с длительным COVID-19, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания? Какие обследования и с какой периодичностью необходимо проводить абсолютно всем, независимо от пола и возраста, людям, переболевшим новой коронавирусной инфекцией?

Необходимо подчеркнуть неоспоримо важную роль пациентов в разработке стратегий «преодоления» сердечно-сосудистых проявлений длительного COVID-19. Сегодня в широком доступе имеется несколько электронных программ или онлайн-тренингов (например, тренировка мозга, снятие усталости, йога, дыхательные тренировки), а также рекомендаций по домашним тренировкам для пациентов с POTS с использованием «умных» часов, измеряющих частоту сердечных сокращений, артериальное давление, снимающих ЭКГ и отражающих некоторые другие физиологические параметры.

На сегодняшний день очевидно одно: возможность развития повреждения миокарда, легочной гипертензии и сердечных аритмий, ассоциированных с COVID-19 у педиатрических пациентов, требует длительного наблюдения за данной категорией детей. В связи с неясным прогнозом и риском прогрессирования кардиальных проявлений необходимы ранняя комплексная диагностика нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и длительный мониторинг выявленных изменений у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C. (2022) Long-term complications of COVID-19. *American journal of physiology. Cell physiology*, vol. 322, no 1, pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
- COVID.org. In *Long COVID Terms and Definitions Development Explained*; Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA. 2023. Available at: <https://www.covid.gov/sites/default/files/documents/National-Research-Action-Plan-on-Long-COVID-08012022.pdf>. (accessed 20 December 2023).
- National Institute for Health and Care Excellence. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]*. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed 19 December 2023).
- DePace N.L., Colombo J. (2022) Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiological Effects on Multiple Systems. *Current cardiology reports*, vol. 24, no 11, pp. 1711–26. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01786-2>
- Maestre-Muñoz M.M., Arias Á., Mata-Vázquez E. (2021) Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *Journal of clinical medicine*, vol. 10, no 13, pp. 2945. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10132945>
- Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. (2023) Author Correction: Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews. Microbiology*, vol. 21, pp. 6, 408. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00896-0>
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C. (2022) Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific reports*, vol. 12, no 1, pp. 9950. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
- Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2023) Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, vol. 147, no 8, e93–e621. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- Xie Y., Xu E., Bowe B. (2022) Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*, vol. 28, no 3, pp. 583–590. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Bai F., Pu J., Che W. (2023) 2023 Chinese expert consensus on the impact of COVID-19 on the management of cardiovascular diseases. *Cardiology plus*, vol. 8, no 2, pp. 82–102. Available at: <https://doi.org/10.1097/CP9.0000000000000043>
- Zhao Y.H., Zhao L., Yang X.C. (2021) Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Reviews in cardiovascular medicine*, vol. 22, no 1, pp. 159–165. Available at: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.238>
- Tobler D.L., Pruzansky A.J., Naderi S. (2022) Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician. *Current atherosclerosis reports*, vol. 24, no 7, pp. 563–570. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
- Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. (2020) COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*, vol. 17, no 9, pp. 1439–44. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>
- Singh T.K., Zidar D.A., McCrae K., Highland K.B., Englund K., Cameron S.J., Chung M.K. (2023) A Post-Pandemic Enigma: The Cardiovascular Impact of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2. *Circulation research*, vol. 132, no 10, pp. 1358–1373. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.322228>
- Dmytrenko O., Lavine K.J. (2022) Cardiovascular Tropism and Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*, vol. 14(6), 1137. Available at: <https://doi.org/10.3390/v14061137>
- Han Y., Zhu J., Yang L. (2022) SARS-CoV-2 Infection Induces Ferroptosis of Sinoatrial Node Pacemaker Cells. *Circulation research*, vol. 130, no 7, pp. 963–977. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320518>
- Writing Committee, Gluckman T.J., Bhavne N.M. (2022) 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. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 79, no 17, pp. 1717–56. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>
- Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., McElwee S.K., Russell D.W., Maddox W.R., Kay G.N. (2020) Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC. Clinical electrophysiology*, vol. 6, no 9, pp. 1189–1190. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.05.015>
- Yin C., Jin M., Wang S. (2023) Clinical characteristics and prognosis of 1589 omicron patients with cardiovascular disease in Shanghai. *The Journal of infection*, vol. 86, no 3, pp. 72–74. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.12.023>
- Yan L., Wu J., Fan X. (2023) Analysis of risk factors and short-term prognostic factors of arrhythmia in patients infected with mild/moderate SARS-CoV-2 Omicron variant. *Frontiers in medicine*, vol. 10, 1186200. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1186200>
- Basso C., Aguilera B., Banner J. Association for European Cardiovascular Pathology (2017) Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Archive: an international journal of pathology*, vol. 471, no 6, pp. 691–705. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2221-0>
- Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. (2020) Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA cardiology*, vol. 5, no 11, pp. 1281–85. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
- Basso C., Leone O., Rizzo S. (2020) Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *European heart journal*, vol. 41, no 39, pp. 3827–35. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
- Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. (2022) COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart failure reviews*, vol. 27, no 1, pp. 251–61. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>
- Ammirati E., Lupi L., Palazzini M. (2022) Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*, vol. 145, no 15, pp. 1123–39. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817>
- Wang L., He W., Yu X. (2020) Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *The Journal of infection*, vol. 80, no 6, pp. 639–645. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- Hausner W., DeRosa A.P., Hausner D. (2022) COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *The American journal of emergency medicine*, vol. 51, pp. 150–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.001>
- Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. (2020) Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure*, vol. 22, no 5, pp. 911–15. Available at: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
- Díaz-Arocutipa C., Saucedo-Chinchay J., Imazio M. (2021) Pericarditis in patients with COVID-19: a systematic review. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, vol. 22(9), pp. 693–700. Available at: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001202>
- Vasichkina E., Alekseeva D., Kudryavtsev I., Glushkova A., Starshinova A.Y., Malkova A., Kudlay D., Starshinova A. (2023) COVID-19 Heart Lesions in Children: Clinical, Diagnostic and Immunological Changes. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24021147>

31. Zhou F., Yu T., Du R. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, vol. 395(10229), pp. 1054–1062. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
32. Harrison S.L., Buckley B.J.R., Rivera-Caravaca J.M. (2021) Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, vol. 7, no 4, pp. 330–339. Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcab029>
33. Puntmann V.O., Martin S., Shchendrygina A. (2022) Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nature medicine*, vol. 28, no 10, pp. 2117–23. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0>
34. Lavelle M.P., Desai A.D., Wan E.Y. (2022) Arrhythmias in the COVID-19 patient. *Heart rhythm O2*, vol. 3, no 1, pp. 8–14. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.01.002>
35. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. (2022) Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature communications*, vol. 13, no 1, pp. 1957. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>
36. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. (2020) Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, vol. 5, no 11, pp. 1265–1273. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
37. Crook R.L., Williams H., Green M. (2021) Prospective multicentre cohort study of transthoracic echocardiography provision in the South West of the UK during the first wave of SARS-CoV-2 pandemic. *Open heart*, vol. 8, no 1, e001409. Available at: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001409>
38. Pelà G., Gondoni M., Cavalli C. (2021) Long-Term Cardiac Sequelae in Patients Referred into a Diagnostic Post-COVID-19 Pathway: The Different Impacts on the Right and Left Ventricles. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, vol. 11, no 11, pp. 2059. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112059>
39. Litvinova A.A., Sokolovskaya V.V., Litvinova I.A. (2022) Analysis of the main electrocardiographic patterns in children with COVID-19 in the acute period of the disease according to data for 2021–2022. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, vol. 21(4), pp. 93–98. doi: 10.37903/vsgma.2022.4.13
40. Gyöngyösi M., Alcaide P., Asselbergs F.W. (2023) Long COVID and the cardiovascular system—elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovascular research*, vol. 119, no 2, pp. 336–356. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>
41. Hachim M.Y., Al Heialy S., Senok A. (2020) Molecular Basis of Cardiac and Vascular Injuries Associated With COVID-19. *Frontiers in cardiovascular medicine*, vol. 7, 582399. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.582399>
42. García-Escobar A., Vera-Vera S., Jurado-Román A. (2022) Calcium Signaling Pathway Is Involved in the Shedding of ACE2 Catalytic Ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19. *Biomolecules*, vol. 12, no 1, p. 76. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom12010076>
43. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, vol. 370(6515), eabd4585. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
44. da Silva R.P., Gonçalves J.I.B., Zanin R.F. (2021) Circulating Type I Interferon Levels and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in immunology*, vol. 12, 657363. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.657363>
45. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. (2020) Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *The New England journal of medicine*, vol. 383, no 16, pp. 1522–34. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
46. Abegaz S.B. (2021) Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *BioMed research international*, 2021, 6629060. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
47. COVID Human Genetic Effort. Available at: <https://www.covidhge.com/> (accessed 12 December 2023).
48. Marx V. (2021) Scientists set out to connect the dots on long COVID. *Nature methods*, vol. 18, no 5, pp. 449–453. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01145-z>
49. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C. (2021) Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, vol. 591(7851), pp. 639–644. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
50. Tanacli R., Doeblin P., Götze C. (2021) COVID-19 vs. Classical Myocarditis Associated Myocardial Injury Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance and Endomyocardial Biopsy. *Frontiers in cardiovascular medicine*, vol. 8, 737257. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.737257>
51. Fox S.E., Falgout L., Vander Heide R.S. (2021) COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, vol. 54, 107361. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107361>
52. Dennis A., Wamil M., Alberts J. & COVERSAN study investigators (2021) Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*, vol. 11, no 3, e048391. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
53. Marchiano S., Hsiang T.Y., Khanna A. (2021) SARS-CoV-2 Infects Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Impairing Electrical and Mechanical Function. *Stem cell reports*, vol. 16, no 3, pp. 478–492. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.02.008>
54. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J. (2021) Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophysical journal*, vol. 120, no 14, pp. 2838–2847. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>
55. Tripathi U., Nchioua R., Prata L.G.P.L. (2021) SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3. *Aging*, vol. 13, no 18, pp. 21838–21854. Available at: <https://doi.org/10.18632/aging.203560>
56. Schmitt C.A., Tchkonja T., Niedernhofer L.J. (2023) COVID-19 and cellular senescence. *Nature reviews. Immunology*, vol. 23, no 4, pp. 251–263. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00785-2>
57. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P. (2019) Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International journal of molecular sciences*, vol. 20, no 18, 4411. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
58. Fodor A., Tipericiu B., Login C. (2021) Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19 – Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 8671713. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/8671713>
59. Baier M.J., Wagner S., Hupf J. (2022) Cardiac iron overload promotes cardiac injury in patients with severe COVID-19. *Infection*, vol. 50, no 2, pp. 547–552. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01722-6>
60. Daniahi H., Martinussen M., Flaten M.A. (2023) A global meta-analysis of depression, anxiety, and stress before and during COVID-19. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, vol. 42, no 2, pp. 124–138. Available at: <https://doi.org/10.1037/hea0001259>
61. Lau D., McAllister F.A. (2021) Implications of the COVID-19 Pandemic for Cardiovascular Disease and Risk-Factor Management. *Can J Cardiol*, vol. 37(5), pp. 722–732. doi: 10.1016/j.cjca.2020.11.001