

**Распутняк О. В.**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, лікар-кардіолог відділення хірургічного лікування складних порушень ритму серця з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0002-8716-6753>

**Гавриленко Т. І.**<sup>1</sup>, д-р біол. наук, професор, провідний науковий співробітник, <https://orcid.org/0000-0002-1905-8240>

**Підгайна О. А.**<sup>2</sup>, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник відділу імунології та біохімії, <https://orcid.org/0000-0003-2388-3275>

**Трембовецька О. М.**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, завідувач відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця та легень, <http://orcid.org/0000-0003-3923-224X>

**Ломаковський О. М.**<sup>2</sup>, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник відділу атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця, <https://orcid.org/0000-0002-2490-2733>

**Шнайдер Л. М.**<sup>1</sup>, завідувач клініко-діагностичної лабораторії, <https://orcid.org/0009-0009-2512-1208>

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

## Серцево-судинні ускладнення при COVID-19: літературний огляд патофізіології та клінічних доказів кардіоваскулярного пошкодження

**Резюме.** Коронавірусна хвороба (COVID-19) перетворилася на визначальну соціально-економічну проблему та глобальну кризу в охороні здоров'я у світі через надзвичайно високий рівень поширеності й смертності. Серце часто стає органом-мішенню у пацієнтів із COVID-19. Спостереження за хворими на COVID-19, які мали важкий та критичний перебіг хвороби, дало змогу виявити, що серцево-судинні захворювання та класичні фактори кардіоваскулярного ризику є поширеними коморбідностями при COVID-19 та асоціюються із несприятливим прогнозом.

Пацієнти із серцевою недостатністю (СН) мають особливо підвищений ризик смертності від COVID-19. З іншого боку, при більш агресивній COVID-19-інфекції пацієнти із наявною у них серцевою недостатністю мають значно вищий ризик загострення СН та смерті в разі інфікування вірусом SARS-CoV-2. Однак механізми, які запускають, посилюють та є відповідальними за цей процес, вимагають ретельного вивчення.

Мета – на основі огляду літератури надати характеристику патофізіологічних механізмів формування та клінічних проявів кардіоваскулярних пошкоджень у пацієнтів при COVID-19 інфекції.

Цитокиновий шторм виявився ключовим у розвитку ускладнень, в тому числі й ураження серця при COVID-19-інфекції. Для оцінювання та виявлення ураження серця при COVID-19 важливо визначити рівень маркерів пошкодження міокарда та застосовувати методи візуалізації ураження серця (ехокардіографія) для вибору правильної стратегії та тактики лікування.

Проведено огляд публікацій щодо COVID-19-інфекції з акцентом на патофізіологію серцево-судинних ускладнень та пошкодження міокарда при цій інфекції.

**Ключові слова:** COVID-19, ураження міокарда, серцева недостатність, біомаркери, цитокиновий шторм, ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляції.

### Загальна характеристика COVID-19

Коронавірусна хвороба, яка була ідентифікована в Ухані в Китаї в 2019 році, перетворилася на визначальну соціально-економічну проблему й глобальну кризу в охороні здоров'я у світі [1,2].

Дослідження щодо вивчення різних питань клінічної картини, патогенезу та лікування COVID-19 сьогодні широко проводяться в світі, але отримані результати часто є суперечливими та носять попередній характер.

Коронавіруси – це велике сімейство одноланцюгових РНК-вірусів, які можуть інфікувати як тварин, так і людей. Людські коронавіруси поділяють за їх патогенність. Типи з високою патогенністю включають SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2 [1,3].

Міжвидова передача вважається найбільш імовірною моделлю передачі останнього від кажанів до людини. Ініціальна передача, мабуть, відбулася в Ухані, в Китаї, що і стало початком епідемії COVID-19.

SARS-CoV-2 первинно передається респіраторно-крапельним шляхом при близькому контакті з інфікованими особами чи поверхнями, під час кашлю, чхання, як і інші респіраторні коронавіруси [1].

Поширеними симптомами COVID-19 у більшості пацієнтів є лихоманка, кашель, ядуха, біль у м'язах, діарея, втрата нюху та смаку, слабкість [4,5].

У деяких випадках розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), загострення вже наявних у пацієнта серцево-судинних захворювань (ССЗ), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання та поліорганна недостатність [6,7,8,9,10].

Клінічні прояви та перебіг COVID-19 є надзвичайно мінливими, коливаючись від асимптомного або малосимптомного перебігу (лихоманка, сухий кашель, слабкість) до важкого перебігу (важка пневмонія та гострий респіраторний дистрес-синдром) із можливим фатальним наслідком [4,5]. Повний спектр клінічних проявів та ускладнень SARS-CoV-2-інфекції в людини залишається ще не до кінця зрозумілим, але наразі інтенсивно вивчається [17].

Ранні повідомлення із Китаю, Італії та інших країн продемонстрували значну поширеність коморбідностей та їх асоціацію із важкістю перебігу COVID-19 і підвищенням смертності [19,20,21]. У повідомленні про 72 314 випадків COVID-19 летальність становила 2,3 % із підвищенням її рівня у пацієнтів із наявними попередньо коморбідностями до 10,5, 7,3, 6,3 та 6,0 % у пацієнтів із ССЗ, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень та артеріальною гіпертензією відповідно [2].

Доведено, що COVID-19 є мультисистемним захворюванням із частим залученням у патологічний процес серця, спричинюючи пошкодження міокарда, яке є наслідком як прямої інвазії вірусу, так і непрямого (імуномедійованого та обумовленого гіперкоагуляцією) пошкодження кардіоміоцитів із подальшим розвитком структурних та функціональних негативних змін. Наявність як самих ССЗ, так і класичних факторів ризику цих захворювань виявилися тими поширеними коморбідностями при COVID-19, що асоціюються із важким і критичним перебігом інфекції та високим рівнем смертності. Патогенетичний зв'язок високого рівня смертності при COVID-19 із пошкодженням міокарда саме у пацієнтів із ССЗ вимагає вивчення для вибору правильної тактики лікування та покращення прогнозу. [2,7,8,9,10,11,12,14,67].

**Мета огляду** – надання характеристики патофізіологічних механізмів формування та клінічних проявів кардіоваскулярних пошкоджень у пацієнтів при COVID-19-інфекції на основі наявних літературних джерел.

### Серце – орган-мішень при COVID-19

На початку епідемії COVID-19 розглядався, як хвороба респіраторної системи. Дуже швидко стало ясно, що для цієї інфекції притаманним є мультиорганне ураження. Зокрема серце часто стає органом-мішенню [15,16,17,18,19,20,21]. З'ясувалося, що цей вірус взаємодіє із серцево-судинною системою (ССС) та впливає на неї, призводячи до ураження серця й ендотеліальної дисфункції через рецептор до ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2) [2,3,4,5,8].

Вірус SARS-CoV-2 може спричинити пошкодження міокарда, дестабілізацію бляшки із розвитком гострого коронарного синдрому, тромбоемболії, навіть якщо перебіг COVID-19 у пацієнта не супроводжувався такими типовими проявами цієї інфекції, як лихоманка та кашель. У таких випадках першими симптомами захворювання є кардіальні. Це обумовлено тим, що у серці наявні рецептори до ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 проникає в клітини людини.

Розуміння наслідків впливу SARS-CoV-2-інфекції на ССС має вирішальне значення для вивчення фундаментальних біологічних механізмів проникнення вірусу в клітини хазяїна, наступної імунної відповіді та ураження органів. АПФ-2 є мембранним білком, широко експресованим у серці, легенях, кишківнику, нирках, та виконує багато фізіологічних функцій. Він може посилювати ураження органів через пряме проникнення вірусу або через вторинну відповідь [16].

Дослідження продемонстрували, що більш ніж 7,5 % клітин міокарда експресують АПФ-2, що може медіювати проникнення вірусу в кардіоміоцити або в інші клітини, що експресують АПФ-2, та може викликати пряму кардіотоксичність [14,15,20].

Результати численних досліджень продемонстрували також, що пацієнти, які вже мали ССЗ до інфікування SARS-CoV-2 вірусом, мають підвищений ризик важкого й критичного клінічного перебігу інфекції та смерті внаслідок COVID-19 [13,14,15,20,21].

Доступні дані також свідчать, що COVID-19 призводить до розвитку численних кардіоваскулярних ускладнень, які виникають *de novo*, особливо у пацієнтів похилого віку та з наявними кардіометаболічними ускладненнями.

Вірус SARS-CoV-2 може спричинювати як гостре пошкодження міокарда, так і підвищувати ризик прогресування хронічного серцево-судинного пошкодження. Назагал ССЗ виявилися головною супутньою коморбідністю у тих пацієнтів із COVID-19, стан яких оцінювався, як критично важкий.

Отже, дані досліджень свідчать, що пацієнти із COVID-19 часто помирають саме внаслідок розвитку серцево-судинних ускладнень [13,14,17,20,21].

### Загострення хронічної серцевої недостатності при COVID-19

Уроки із попередніх епідемій коронавірусу та грипу свідчать, що вірусні інфекції можуть загострювати вже наявну серцеву недостатність (СН). Численні дослідження продемонстрували збільшення регоспіталізацій з приводу СН навіть під час сезонного грипу [18,19,23]. У разі більш агресивної COVID-19-інфекції, пацієнти із попередньо наявною у них до зараження вірусом SARS-CoV-2 серцевою недостатністю мають значно вищий ризик її загострення, але механізми, які запускають, посилюють та є відповідальними за цей процес, все ще вимагають ретельного вивчення.

Ураження міокарда відбувається, як мінімум, в 10 % випадків у загальній популяції пацієнтів із COVID-19, у 41 % випадків в популяції критично важких пацієнтів та у тих, хто має супутні серцево-судинні коморбідності.

Залучення серця в патологічний процес під час та після перенесеного COVID-19 проявляється підвищенням біомаркерів пошкодження міокарда [48]. Наразі підвищення концентрації тропоніну було виявлено у 76 % пацієнтів, які вважалися, що вже одужали після перенесеного COVID-19 протягом 2–3 місяців [71,72].

У ретроспективному аналізі 187 пацієнтів, які лікувалися в госпіталі в Ухані в січні-лютому 2020 року, з'ясували, що 35,3 % пацієнтів мали супутні серцево-судинні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та кардіоміопатія. У 27,8 % цих пацієнтів на пошкодження міокарда вказувало підвищення рівня тропоніну Т [45].

В інших повідомленнях із Китаю наявність супутнього ССЗ була виявлена у 5–16 % пацієнтів із COVID-19. Частота виявлення артеріальної гіпертензії коливалась від 15 до 31 %, цукровий діабет був супутньою патологією у 10 % пацієнтів із COVID-19 [4,5,7,8,9,10,11].

Отже, аналіз літературних джерел свідчить, що ССЗ, як такі, так і фактори ризику ССЗ (артеріальна гіпертензія та цукровий діабет) були тісно пов'язані із фатальними наслідками COVID-19-інфекції в усіх вікових групах.

Як свідчать дані метааналізу 7679 пацієнтів, пошкодження міокарда було типовим для 21 % інфікованих COVID-19 пацієнтів. Підвищений показник спостерігався серед пацієнтів, які померли (66 %), та у 43 % пацієнтів із важким та критичним перебігом інфекції [72]. Наразі пошкодження міокарда може навіть переважати над іншими проявами COVID-19 [73].

Отже, зважаючи на те, що пошкодження міокарда при хворобі COVID-19 може бути як наслідком, так і причиною важкого клінічного перебігу й смерті цієї когорти пацієнтів, важливим є вивчити та зрозуміти механізм виникнення та/чи прогресування цього пошкодження міокарда для вчасного запобігання, іден-

тифікації та лікування серцево-судинних ускладнень та СН зокрема.

### Вплив попередньо наявної серцевої недостатності на перебіг COVID-19

Зв'язок між COVID-19-інфекцією та СН є надзвичайно комплексним. Проведені дослідження продемонстрували, що поширеність СН, як коморбідного стану, коливається від 3,3 до 23 % серед SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів [8,9,17,20,21,23,35].

#### Епідеміологія СН під час COVID-19

Під час COVID-19 було зафіксовано зниження ургентного поступлення в лікарні пацієнтів із СН, затримку в наданні ургентної допомоги та збільшення ризику ускладнень [7,19,35]. Також ще у декількох дослідженнях повідомляється про значне зниження госпіталізації (на 30–66 %) пацієнтів із СН [25,26].

Пацієнти із СН, які госпіталізувалися під час пандемії, як правило, мали III–IV функціональний клас за NYHA та значні периферичні набряки, що, як відомо, є предиктором несприятливого прогнозу при загостренні СН.

Автори спекулюють на тому, що пацієнти із менш вираженими симптомами СН намагалися уникати відвідування лікарні через страх заразитися COVID-19.

Були також опубліковані дані досліджень, в яких порівнювали не лише частоту госпіталізацій пацієнтів із СН при COVID-19, а й госпітальну летальність при цих госпіталізаціях [36,37,38]. Незважаючи на схожі демографічні характеристики, пацієнти, які поступили в 2 лікарні на півдні Лондона в 2020 році, продемонстрували збільшення госпітальної летальності порівняно із попереднім роком [37]. Схожі дані були отримані також і з Німеччини [38].

У мультицентровому ретроспективному дослідженні із Нью-Йорка, в яке було залучено близько 3000 пацієнтів із лабораторно підтвердженим інфікуванням SARS-CoV-2, поширеність СН сягала 10,1 % [35,39]. Пацієнти із СН були більш схильними до розвитку пошкодження міокарда, яке визначалося за підвищеними рівнями тропоніну. Було з'ясовано, що наявність СН в анамнезі асоціювалася із підвищеним ризиком госпіталізації та важкого клінічного перебігу COVID-19-інфекції.

У проспективному когортному дослідженні серед 5279 людей із лабораторно підтвердженим інфікуванням SARS-CoV-2 більше половини були госпіталізовані, однак з них лише 69,5 % були виписані живими [40].

Окрім віку, саме СН була одним із найсильніших предикторів для госпіталізації з приводу COVID-19-інфекції, поступлення у відділення інтенсивної терапії, потреби в штучній вентиляції через критичний стан та смерті.

Ретроспективний аналіз, проведений в Іспанії, підтвердив, що наявність СН, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка, асоціювалася із найвищим

ризиком механічної вентиляції та летальності серед пацієнтів, госпіталізованих через COVID-19 [41].

Схожі результати були опубліковані в італійському мультицентровому дослідженні, в якому СН виявилася незалежним предиктором смертності та ризик-фактором госпітальних ускладнень, якими були гостра СН, гостра ниркова та поліорганна недостатність [27].

Zhou et al. (2020) [5] повідомили, що СН спостерігалася у 23 % із 191 пацієнта з COVID-19. Із 54 пацієнтів, які померли, 52 % мали СН.

В іншому дослідженні 799 пацієнтів із COVID-19 з Уханю 24 % мали СН та 49 % з них померли [35]. Отже, між COVID-19 та СН існує тісний зв'язок.

По-перше, пандемія COVID-19 вплинула на лікування пацієнтів із СН через зменшення госпіталізації таких пацієнтів та надання необхідної медичної допомоги пацієнтам із III та IV функціональним класом СН, що призвело до значного підвищення смертності таких хворих.

По-друге, попередньо вже наявна у пацієнтів СН є фактором ризику для більш важкого перебігу COVID-19 та незалежним предиктором госпітальної летальності.

По-третє, у пацієнтів, госпіталізованих через COVID-19, може розвинутися як гостра декомпенсація хронічної СН, так і СН de novo, як наслідок прямого ураження міокарда вірусом та розвитку серцево-судинних ускладнень.

### Патофізіологія пошкодження міокарда при COVID-19

Розуміння наслідків впливу SARS-CoV-2-інфекції на ССС має вирішальне значення для вивчення фундаментальних біологічних механізмів проникнення вірусу в клітини хазяїна, наступної імунної відповіді та ураження органів.

#### Непрямі механізми

Патогенез пошкодження міокарда при COVID-19 все ще залишається до кінця не зрозумілим та, схоже, в нього залучено кілька патологічних механізмів. Назагал, у підсумку, можна виділити два різних механізми пошкодження міокарда при COVID-19: перший – «непрямий», або ще його називають «неспецифічний», загальний для інших важких інфекцій, та другий – «прямий», або «специфічний», пов'язаний з особливими ефектами, медіатором яких є SARS-CoV-2 [3].

Механізми пошкодження міокарда показані на рисунку 1.

COVID-19 має загальні пошкодуючі ефекти на ССС, які вже були описані при інших інфекціях (наприклад, грипі або госпітальній пневмонії) [23,75].

Будь-яка вірусна інфекція призводить до певної типової відповіді хазяїна. Гарячка та активація симпатичної нервової системи викликає тахікардію із наступним підвищенням потреби в споживанні кисню

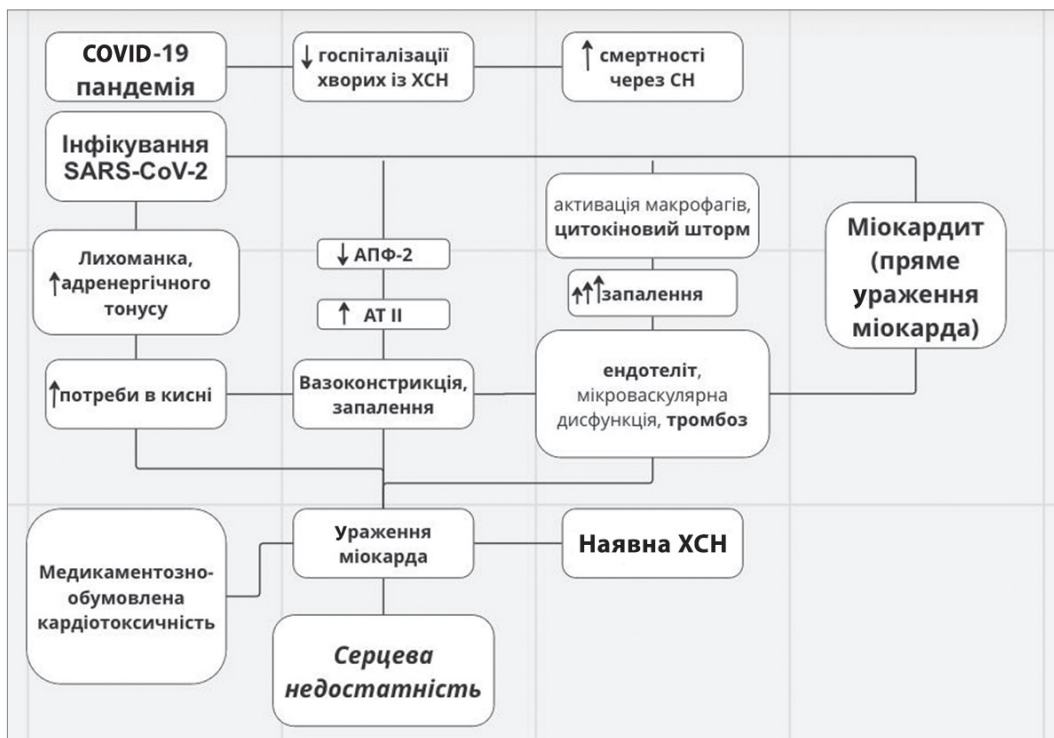


Рисунок 1. Механізми пошкодження міокарда при COVID-19

Примітка. АТ – ангіотензин, ХСН – хронічна серцева недостатність.

[29,30,31]. Гіпоксемія, інша ознака COVID-19, асоціюється із підвищенням оксидативного стресу та продукцією активних форм кисню з наступним внутрішньоклітинним ацидозом, пошкодженням мітохондрій та смертю клітин [29,34].

Інша серія непрямих механізмів пошкодження міокарда при COVID-19-інфекції – це механізми, які пов'язані з особливою патологічною запальною відповіддю, а саме із так званним прозапальним сплеском, або, як його ще називають, цитокиновим штормом.

#### **SARS-CoV-2 та імунна відповідь. Цитокиновий шторм**

Для пояснення ураження серця при COVID-19 запропоновано багато механізмів. Ці механізми були обґрунтовані на основі проведених попередніх досліджень щодо SARS та MERS епідемій, а також поточної епідемії COVID-19. Частиною системної запальної відповіді при COVID-19 є вивільнення високих рівнів прозапальних цитокинів, за якого відбувається пошкодження багатьох тканин організму, включаючи судинний ендотелій та кардіоміоцити [22,24,27,31].

Цитокиновий шторм може відбутися через тиждень після інфікування та відіграє центральну роль у патогенезі гострого пошкодження легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому в дуже важких хворих [31,33,44].

Під час гострої фази інфекції розбалансована відповідь першого та другого типу Т-хелперів може призводити до гіперзапальної відповіді, що своєю чергою зумовлює надлишкове вивільнення цитокинів, а саме: високих рівнів IL-1 $\beta$ , IL-6, interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , судинного ендотеліального фактору росту [17,24,32,43,78], макрофагального запального протеїну тощо. Ці фактори незалежно асоціюються із важким перебігом інфекції та високим рівнем смертності. На додаток, гіперзапальний синдром виявився ключовим у розвитку ураження серця при COVID-19-інфекції [24,27,43,77,78,79,80,81,82].

Отже, згідно із сучасною гіпотезою патогенезу COVID-19-хвороби, після інфікування клітин органів вірусом SARS-CoV-2, у людини в подальшому відбувається надлишкове неконтрольоване вивільнення прозапальних цитокинів та рекрутування прозапальних макрофагів і гранулоцитів, які призводять до важкого цитокинового шторму, що посилює первинне ушкодження серця [9,24,27,31,33].

Цитокині є важливими медіаторами системного запалення. Цитокиновий шторм запускає ті патологічні процеси в серці та інших органах, які в комбінації зі збільшенням метаболічних потреб можуть призводити до зниження систолічної функції серця та появи нової СН або гострої декомпенсації хронічної СН та до летального результату [10].

Повідомляється, що у пацієнтів із СН моноцити продукують більше TNF- $\alpha$  та менше IL-10, ніж у здо-

рових [7,24,27], що в комбінації із поширеним системним запаленням асоціюється із важким перебігом COVID-19-інфекції та потребує посиленої роботи серця й високого серцевого викиду, на що пацієнти із СН через наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка виявляються взагалі не здатними.

Пацієнти із СН мають особливо підвищений ризик смертності від COVID-19 через знижений імунітет, особливу загальну крихкість, неспроможність зниженої скоротливої здатності міокарда забезпечити гемодинамічні потреби організму, що не дозволяє впоратись із важкою інфекцією.

Отже, важливим механізмом пошкодження міокарда при COVID-19 є неадекватна запальна відповідь хазяїна на вірусну інфекцію, яка супроводжується неконтрольованим вивільненням прозапальних цитокинів, що своєю чергою проявляється так званним синдромом вивільнення цитокинів або цитокиновим штормом.

Рівні обох типів цитокинів – прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-6, interferon- $\gamma$  та Т-хелпери 2-го типу), а також прозапальних (IL-4, IL-10) виявляються значно підвищеними в сироватці крові відповідно до важкості хвороби [24,27,76,77].

IL-6 є критично важливим, як основний драйвер синдрому вивільнення цитокинів, тому що він стимулює продукцію інших цитокинів [78,79,80,81,82]. На додаток, IL-6 промотує судинний витік та інтерстиціальний набряк [31,32]. У міокарді IL-6 впливає негативно на скорочення папілярних м'язів і скоротливість міокарда [16,78].

Рівні IL-6 у сироватці крові, а також інших біомаркерів запалення, які супроводжуються підвищенням рівнів серцевих ензимів, свідчать про зв'язок між підвищенням біомаркерів запалення та пошкодженням серця [17, 78].

#### **Пошкодження серця при COVID-19: механістичні теорії**

Патолофізіологічні драйвери змін у серці, спричинених вірусом SARS-CoV-2, потребують розуміння для вибору правильної стратегії лікування та правильного визначення прогнозу. В цьому аспекті було висунуто декілька механістичних теорій для пояснення патолофізіології уражень серця при хворобі COVID-19.

##### **Вірус-індукований міокардит (теорія 1)**

Визначення ролі АПФ-2 та серинових протеаз для проникнення вірусу в серце, спонукало до виникнення теорії вірус-індукованого міокардиту [68,69,83]. Результати аутопсій пацієнтів, що померли внаслідок COVID-19, виявили міокардит у 55 % випадків, що підтримало цю ранню теорію [8].

Діагноз міокардиту встановлювали на основі гістологічного підтвердження дослідження матеріалу ендоміокардальної біопсії [66]. Це дослідження є надзвичайно інвазивною процедурою, яка має загрозу серйозних ускладнень. Тому ендоміокардальна біопсія показана

лише в тих випадках, коли від її проведення залежить прийняття рішення щодо лікування пацієнта [9].

Посмертне дослідження є альтернативним методом для ретроспективного діагнозу міокардиту в пацієнтів, які були уражені хворобою COVID-19.

Міокардити найкраще визначаються на основі імуногістохімічних досліджень запальних інфільтратів ( $\geq 14$  лейкоцитів/мм<sup>2</sup>, включаючи до 4 моноцитів/м<sup>2</sup> та CD3+ Т-лімфоцитів), а також за наявності неішемічного некрозу міокарда та дегенерації [84].

Ретельний огляд серій аутопсій, які були опубліковані, продемонстрували, що імуногістологічні критерії, які б підтверджували SARS-CoV-2-індукований міокардит, були виявлені лише у декількох пацієнтів із COVID-19 [11,12]. Ці дані дають змогу припустити, що пряме SARS-CoV-2-індуковане пошкодження міокарда не є визначною причиною пошкодження міокарда, яке спостерігається у пацієнтів із COVID-19.

### **Дисбаланс між збільшеною потребою міокарда в кисні та зниженим постачанням кисню до міокарда (теорія 2)**

Вірусна SARS-CoV-2-інфекція, як і інші вірусні інфекції, збільшує ризик розриву бляшки із розвитком гострого коронарного синдрому, формування тромбів унаслідок системної запальної відповіді, індукованої цією інфекцією, тромбоемболій, навіть якщо перебіг інфекції в пацієнта не супроводжувався такими типовими проявами, як лихоманка та кашель [18,19].

Іншим важливим фактором, який може сприяти ішемічному пошкодженню міокарда, є дисбаланс між збільшеною потребою міокарда в кисні, викликаного активацією системної запальної відповіді, та зниженим постачанням кисню до міокарда внаслідок вазоспазму, зумовленого активацією АТ II та ГРДС. Цей дисбаланс між потребою та постачанням кисню посилюється метаболічним ацидозом, електролітним дисбалансом та дизрегуляцією нейрогормональної системи [21]. Ураження міокарда, згідно із цією теорією, пов'язують зі збільшенням кардіометаболічної потреби серця через системну інфекцію та триваючу гіпоксію, обумовлену важкою пневмонією або ГРДС.

### **Неішемічна дисфункція серця (теорія 3)**

Стрессова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоубо) є неішемічною дисфункцією серця, зазвичай унаслідок емоційного чи фізичного стресу. Умови, які запускають стрессову кардіопатію, включають активацію симпатичної нервової системи, дисфункцію мікроциркуляції, прозапальний статус та вазоспазм, які є поширеними при COVID-19 [22]. Стрессова кардіоміопатія є діагнозом виключення, що вимагає виключення усіх інших потенціальних причин СН.

### **Ідентифікація пошкодження серця при COVID-19: клінічні докази (біомаркери)**

Аномальні рівні біомаркерів є поширеними при COVID-19. У декількох дослідженнях оцінювали захво-

рюваність та залучення міокарда при COVID-19 у світі, але результати виявилися досить контрастними й суперечливими [35,66]. Ця невідповідність може бути пов'язана із різними визначеннями, прийнятими для опису ураження міокарда. Насправді, залучення міокарда в патологічний процес при COVID-19-інфекції є нещодавньою концепцією. Отже, було розглянуто кілька визначень. Головним маркером для виявлення гострого ураження міокарда є тропонін. Використання тропоніну було запозичено з інших рекомендацій, згідно з якими оцінюють ураження серця при несерцевих хворобах, таких як сепсис, бактеріальна пневмонія та цереброваскулярні події. Рівень високочутливого тропоніну понад референсні рівні спостерігався в діапазоні від 7 до 40 % у пацієнтів із COVID-19-інфекцією [70]. Такий широкий діапазон і розбіжність в оцінюванні поширення ураження міокарда при COVID-19 можуть бути пов'язаними із різним ступенем важкості перебігу хвороби, а також наявністю коморбідностей, що може мати додатковий внесок у ризик ураження міокарда під час хвороби [70].

У клінічних умовах ураження кардіоміоцитів вимірюється за рівнем таких серцевих ферментів, як тропоніни та МВ-креатинкіназа в сироватці крові, а також за допомогою методів візуалізації наявності ураження міокарда.

Вимірювання серцевих ферментів у сироватці крові, як маркера ураження міокарда на початку хвороби та протягом її розвитку, є найлегшим та найбільш застосовуваним методом спостереження й контролю за пошкодженням міокарда у пацієнтів з COVID-19.

В одноцентровому ретроспективному обсерваційному дослідженні, яке проводили Guo et al. [45], вивчали динаміку змін серцевого тропоніну Т у 144 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Усі ці пацієнти на момент госпіталізації не мали ознак пошкодження міокарда за результатами отриманих вимірювань рівня тропоніну Т. Було з'ясовано, що рівні тропоніну Т протягом періоду госпіталізації підвищувались у пацієнтів старшого віку та з такими коморбідностями, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатія.

Рівні тропоніну Т значно підвищувались у тих пацієнтів, які померли від COVID-19, та залишалися без змін у тих пацієнтів, які вижили [26].

Отримані Guo et al. (2020) [45] дані показали, що пошкодження міокарда були більш вираженими у тих пацієнтів із COVID-19, які належали до старечого віку, та у пацієнтів, які мали коморбідності, а також, що наявність пошкодження міокарда асоціювалося із високою летальністю.

Дослідження із Китаю, яке включало 416 пацієнтів, продемонструвало, що 195 пацієнтів мали ознаки попереднього ураження серця (згідно із рівнями серцевих біомаркерів, зокрема високочутливого тропо-

ніну I вище 99 перцентилу верхнього референсного значення норми), також у цих пацієнтів відзначали значно вищий рівень смертності (51,25 проти 4,5 %,  $p < 0,001$ ) [67].

В інших дослідженнях [27,28] було доведено, що пацієнти з COVID-19, у яких були високі рівні серцевих ферментів, частіше відзначали потребу в госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, а також у механічній вентиляції та мали високу летальність.

Інший можливий спосіб визначення серцево-судинного ураження є натрій-уретичні пептиди, які вивільнюються в будь-якій ситуації, що призводить до гострого або хронічного міокардіального стресу. У субаналізі італійського кардіо-COVID реєстру було продемонстровано, що понад половина пацієнтів із важким перебігом COVID-19 мали рівень натрій-уретичних пептидів більше рівня для визначення гострої СН [71].

#### **Візуалізація пошкодження серця при COVID-19**

Пошкодження міокарда, яке спостерігається при COVID-19, може бути оцінене також за допомогою методів візуалізації [30,31].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) є дешевим та доступним візуалізаційним методом, при якому не застосовується іонізуюча радіація. ЕхоКГ може бути виконана для візуалізації морфології та функції серця в стаціонарі. Для COVID-19 характерним є погіршення перебігу наявної у хворого хронічної СН (загострення й декомпенсація) та виникнення нової СН, якої в пацієнта не було до захворювання на COVID-19. На ЕхоКГ це буде проявлятися ознаками ремоделювання серця (збільшенням об'ємів серця) та погіршення скоротливості лівого шлуночка. ЕхоКГ може бути інформативним візуалізаційним методом для визначення функції правого та лівого шлуночків, змін у русі стінок шлуночків у пацієнтів із COVID-19-інфекцією в разі виникнення у них гострих серцево-судинних подій та нестабільної гемодинаміки. Виявлено зворотну кореляцію між фракцією викиду лівого шлуночка та рівнем тропоніну T [32].

Легені є первинним органом, що уражується при COVID-19. ГРДС, який є наслідком SARS-CoV-2-індукованого ураження альвеол, може призводити до дилатації правого шлуночка та правошлуночкової СН. У таких пацієнтів метод трансторакальної ЕхоКГ є надзвичайно корисним та інформативним для оцінювання дилатації правого шлуночка та його функції, гіпертензії в легеневій артерії [34].

Shafiabadi Hassani et al. [51] у своєму огляді повідомили, що дилатація правого шлуночка, вірогідно, асоціювалась із підвищеними рівнями серцевих ферментів у сироватці та була незалежним предиктором смертності при COVID-19.

#### **Пошкодження судинного ендотелію при COVID-19**

АПФ-2 безпосередньо впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), регулюючи

функції ССС. Функції РААС полягають у підтримці гемодинамічного гомеостазу через регуляцію водного та сольового балансу в організмі. Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором та індуктором запалення. РААС відіграє регуляторну роль у багатьох органах, зокрема в серці, судинах, нирках, де вона контролює локальний кровоплин, проліферацію клітин та апоптоз [46].

АПФ-2, який слугує рецептором для SARS-CoV-2, відрізняється від АПФ-2 системи в субстратах, де він викликає свої фізіологічні ефекти [47,52,53,54,55,56]. АПФ-2 виконує балансує роль у протидії вазоконстриктивних та прозапальних функцій РААС.

АПФ-2 експресований в ендотелії та в гладеньких м'язах артерій і вен, що робить його потенційною мішенню для інфікування вірусом SARS-CoV-2. Інфікування судинної стінки вірусом SARS-CoV-2 призводить до запалення судинної стінки та смерті ендотеліальних клітин. Також інфікування SARS-CoV-2 призводить до зниження експресії АПФ-2 із наступним зниженням рівня АТ 1-7. АТ 1-7 є продуктом конверсії АТ II під дією АПФ-2. Ангіотензин 1-7 через оксид азоту медіює вазодилатацію, інгібує активацію тромбоцитів та їх агрегацію [49,50,57].

Зниження рівня АТ 1-7 змінює баланс у бік прозапального та протромботичного ефекту АТ II. Також зниження рівня АПФ-2 призводить до активації калікреїн-брадикінінової системи, що своєю чергою спричинює підвищення судинної проникності, набряку тканин, дисфункції мікроциркуляції [54].

У разі COVID-19 судинний ендотелій піддається впливу високих рівнів циркулюючих прозапальних цитокінів, що має місце при цитокіновому штормі, який спостерігається при важкому перебігу COVID-19. Ці високі рівні цитокінів викликають підвищення синтезу ендотелієм молекул адгезії та хемокінів, що призводить до залучення лейкоцитів та запалення судинної стінки [55]. Це запалення судинної стінки знову призводить до смерті ендотеліальних клітин із наступним збільшенням судинної проникності та кінцевим пошкодженням органа. Перекисні радикали, які генеруються активованими клітинами запалення, ще додатково впливають на пошкодження ендотелію, і в такій ситуації замикається зачароване коло пошкодження того чи іншого органа.

На основній мембрані судинної стінки були виявлені перицити, функція яких полягає в забезпеченні цілісності ендотеліального шару мікросудинного русла. Перицити також експресують АПФ-2, внаслідок чого ендотелій стає потенційною мішенню для вірусу SARS-CoV-2 [56]. Втрата функції перицитів, як було виявлено у пацієнтів із COVID-19, порушує гармонійну взаємодію між ними та ендотеліальними клітинами, промотуючи ендотеліальну дисфункцію та призводячи до стоншення стінки капілярів [58,59].

Якщо інфікування вірусом SARS-CoV-2 відбувається в ситуації, коли у пацієнта вже є ендотеліальна дисфункція, як у випадку наявності СН або факторів її ризику, то буде спостерігатися подальше прогресування цієї наявної ендотеліальної дисфункції із розвитком загострення СН, мультиорганної недостатності та смерті.

Встановлено, що при COVID-19 відбувається розвиток генералізованої ендотеліальної дисфункції внаслідок ендотеліту, спричиненого як прямим ураженням ендотеліоцитів вірусом, так і опосередкованим, через імунопатологічні реакції та оксидативний стрес.

#### **Порушення коагуляції при COVID-19**

Ще одним механізмом, що вносить свій вклад у зниження систолічної функції серця у пацієнтів із COVID-19 є коагуляційна дисфункція, яка є наслідком розвитку ендотеліальної дисфункції.

У разі COVID-19 активація системи коагуляції є одним із наслідків ендотеліальної дисфункції. Система коагуляції функціонує через три шляхи:

- 1) зміни в судинній стінці та формування тромбоцитарної бляшки;
- 2) формування фібрину для стабілізації бляшки;
- 3) руйнування бляшки для відновлення мікроциркуляції [60].

При COVID-19 усі фази коагуляції характеризуються переважанням тромбозу та інгібіції фібринолізу. Пошкодження ендотелію зумовлює активацію тромбоцитів, їх прилипання до субендотеліального матриксу та формування тромбоцитарної бляшки. Пряма активація тромбоцитів вірусом SARS-CoV-2, імовірно, відбувається через зв'язування з експресованим на тромбоцитах АПФ-2, що спричинює вивільнення факторів згортання крові та протромботичних факторів [61].

Це пояснює підвищення рівня активації тромбоцитів та формування агрегації тромбоцитів і моноцитів, що було виявлено у пацієнтів із важким перебігом COVID-19 порівняно із пацієнтами, які мали перебіг хвороби середньої важкості або були безсимптомними [62].

Пошкодження ендотелію, що спостерігається в пацієнтів із COVID-19, викликає вивільнення тканинних факторів, які активують коагуляційний каскад. Активація прямої взаємодії моноцитів/макрофагів та вірусу SARS-CoV-2 також викликає вивільнення тканинного фактору, що призводить до активації зовнішнього компонента коагуляційного каскаду [63].

Пряме інфікування нейтрофілів вірусом SARS-CoV-2 спричинює продукцію нейтрофільних позаклітинних пасток, які активують XII фактор, що стає тригером активації внутрішнього компонента коагуляційного каскаду [64].

Тривала іммобілізація, активація комплементу та високі рівні антифосфоліпідних антитіл є додаткови-

ми факторами, що впливають на протромботичний стан у пацієнтів із COVID-19 [60, 65].

Також пацієнтам із COVID-19 притаманним є стан гіпофібринолізу через підвищення рівнів інгібітору плазміногена-1, який є інгібітором фібринолітичної системи. Інгібітор плазміногена-1 міститься в ендотеліальних клітинах та тромбоцитах. Пошкодження ендотелію викликає вивільнення інгібітора плазміногена-1 та призводить до стану гіпофібринолізу.

Отже, тривалий ліжковий режим, ендотеліальна дисфункція та системне запалення зумовлюють погіршення коагуляції та є причиною венозних та артеріальних тромбоемболічних подій у пацієнтів, госпіталізованих через COVID-19 [28,32,33].

Дослідження із відділень інтенсивної терапії із численних європейських центрів продемонстрували високі рівні порушень коагуляції та тромботичних подій [12,13].

У дослідженні із госпіталів Нью-Йорка, до якого було залучено 2000 критично хворих пацієнтів, системна антикоагуляція асоціювалася із вищою виживаністю, особливо у пацієнтів, які перебували на механічній вентиляції [14]. Отримані нами результати дослідження особливостей імунопатологічних реакцій у пацієнтів із СН в доковідний період дозволили з'ясувати, що підвищення кількості імунокomпетентних клітин у крові, прозапальних цитокінів (зокрема підвищення рівня судинного ендотеліального фактору росту), активація системного запалення (збільшення концентрації С-реактивного білка), а також вираженість ендотеліальної дисфункції прямо корелюють зі стадією СН, розвитком та вираженістю дезадаптивного ремоделювання серця та летальними результатами [74].

Отже, ці наші дані дають змогу попередньо припустити, що патологічна активація імунної системи та ендотеліальна дисфункція можуть бути спільними патофізіологічними механізмами летальних результатів у пацієнтів із СН та COVID-19.

Дослідження особливостей проявів імунопатологічних реакцій та ендотеліальної дисфункції, а також біохімічних маркерів пошкодження міокарда є актуальним для пацієнтів, які перенесли COVID-19, для оцінювання ризику розвитку та прогресування СН, визначення оптимального алгоритму лікування.

#### **Висновки**

1. COVID-19 є мультисистемним захворюванням. ССЗ та класичні фактори кардіоваскулярного ризику є поширеними коморбідностями при COVID-19 та асоціюються із несприятливим прогнозом.
2. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями є групою підвищеного ризику як щодо ускладненого перебігу, так і більш важких ускладнень COVID-19.
3. Пацієнти із хронічною СН мають значно вищий ризик загострення СН, важкий та критичний перебіг COVID-19 та високий ризик летального результату.



Але механізми, які запускають, посилюють та є відповідальними за цей процес, вимагають ретельного вивчення. Розвиток СН de novo, як можливого довготривалого наслідку залучення серця в патологічний процес при COVID-19, також все ще потребує подальшого вивчення, незважаючи на вже отримані в попередніх дослідженнях результати.

4. Гіперзапальний синдром (цитокіновий шторм) є одним з ключових механізмів у розвитку пошкодження серця при COVID-19-інфекції.
5. COVID-19 провокує розвиток генералізованої ендотеліальної дисфункції внаслідок ендотеліту, спричиненого як прямим ураженням ендотеліоцитів вірусом, так і опосередкованим, через імунопатологічні реакції та оксидативний стрес.
6. Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 призводить до порушень мікроциркуляції, вазоконстрикції та до розвитку чи поглиблення ішемії міокарда й інших органів із подальшим пошкодженням їх структури та функції; гіперкоагуляції, венозних та артеріальних тромботичних подій.
7. Для оцінювання та раннього виявлення пошкодження міокарда при COVID-19 пацієнтам необхідно визначити рівень біомаркерів пошкодження міокарда та гіперкоагуляції.
8. Для оцінювання, виявлення та візуалізації пошкодження міокарда при COVID-19 пацієнтам із наявними серцево-судинними хворобами, із важким та критичним перебігом інфекції доцільно застосовувати ехокардіографію для вчасної оптимізації лікування.

### Список використаних джерел

#### References

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells.* 2020 Nov 19;9(11):2508. <https://doi.org/10.3390/cells9112508>
9. Basu-Ray I, Almaddah NK, Adeboye A, Vaqar S, Soos MP. Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19). [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/>
10. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10229):1014-1015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30633-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30633-4)
11. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-777. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
13. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020;323(15):1499-1500. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>
14. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691-1699. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>
15. Shah MD, Sumeh AS, Sheraz M, Kavitha MS, Venmathi Maran BA, Rodrigues KF. A mini-review on the impact of COVID 19 on vital organs. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112158. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112158>
16. Li J, Guo Z, Song X. Identifying potential biological processes and key targets in COVID-19-associated heart failure. *Heliyon.* 2023;9(8):e18575. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18575>
17. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2>
18. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):537-542. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.001>
19. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-151. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>

20. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
21. Cordero A, Santos García-Gallego C, Bertomeu-González V, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Escribano D, et al. Mortality associated with cardiovascular disease in patients with COVID-19. *Rec. Cardiol.* 2021;56(1):30-38. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.10.005>
22. Ng TM, Toews ML. Impaired norepinephrine regulation of monocyte inflammatory cytokine balance in heart failure. *World J Cardiol.* 2016;8(10):584-589. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i10.584>
23. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J, et al. Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):363-369. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0549>
24. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):620-632. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>
25. Hall ME, Vaduganathan M, Khan MS, Papadimitriou L, Long RC, Hernandez GA, et al. Reductions in Heart Failure Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *J Card Fail.* 2020;26(6):462-463. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.005>
26. Mishra T, Patel DA, Awadelkarim A, Sharma A, Patel N, Yadav N, et al. A National Perspective on the Impact of the COVID-19 Pandemic on Heart Failure Hospitalizations in the United States. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Sep;48(9):101749. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101749>
27. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 18;58(2):144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
28. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
29. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al.; CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2205-2215. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1990>
30. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
31. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhiz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J.* 2022;19(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
32. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
33. Petrovic V, Radenkovic D, Radenkovic G, Djordjevic V, Banach M. Pathophysiology of Cardiovascular Complications in COVID-19. *Front Physiol.* 2020 Oct 9;11:575600. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575600>
34. Lawal IO, Kgate MM, Mokoala K, Farate A, Sathekge MM. Cardiovascular disturbances in COVID-19: an updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Mar 9;22(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02534-8>
35. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, Pancaldi E, Stretti L, Adamo M, et al. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 10;8:713560. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.713560>
36. Bromage DI, Cannatà A, Rind IA, Gregorio C, Piper S, Shah AM, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):978-984. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1925>
37. Cannatà A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, et al. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2219-2224. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1986>
38. König S, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, Bollmann A; Helios Hospitals, Germany. In-hospital care in acute heart failure during the COVID-19 pandemic: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2190-2201. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2044>
39. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al.; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
40. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
41. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-2348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>
42. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, et al. Impact of heart failure on the

- clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2238-2247. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2052>
43. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
  44. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
  45. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
  46. De Michieli L, Jaffe AS, Sandoval Y. Use and Prognostic Implications of Cardiac Troponin in COVID-19. *Heart Fail Clin.* 2023;19(2):163-176. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.005>
  47. Rasmi Y, Mosa OF, Alipour S, Heidari N, Javanmard F, Golchin A, et al. Significance of Cardiac Troponins as an Identification Tool in COVID-19 Patients Using Biosensors: An Update. *Front Mol Biosci.* 2022 Feb 24;9:821155. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.821155>
  48. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
  49. Cameli M, Pastore MC, Soliman Aboumarie H, Mandoli GE, D'Ascenzi F, Cameli P, et al. Usefulness of echocardiography to detect cardiac involvement in COVID-19 patients. *Echocardiography.* 2020;37(8):1278-1286. <https://doi.org/10.1111/echo.14779>
  50. Huang S, Vignon P, Mekontso-Dessap A, Tran S, Prat G, Chew M, et al.; ECHO-COVID research group. Echocardiography findings in COVID-19 patients admitted to intensive care units: a multi-national observational study (the ECHO-COVID study). *Intensive Care Med.* 2022;48(6):667-678. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06685-2>
  51. Shafiabadi Hassani N, Shojaee A, Khodaprast Z, Sepahvandi R, Shahrestanaki E, Rastad H. Echocardiographic Features of Cardiac Injury Related to COVID-19 and Their Prognostic Value: A Systematic Review. *J Intensive Care Med.* 2021;36(4):500-508. <https://doi.org/10.1177/0885066620981015>
  52. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(4):166-169. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.001>
  53. Oudit GY, Wang K, Viveiros A, Kellner MJ, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2-at the heart of the COVID-19 pandemic. *Cell.* 2023;186(5):906-922. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.039>
  54. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiol Genomics.* 2021;53(2):51-60. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020>
  55. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Jul 13;24(1):422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
  56. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905-919. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>
  57. Sahu S, Patil CR, Kumar S, Apparsundaram S, Goyal RK. Role of ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in post-COVID-19 complications and its dietary modulation. *Mol Cell Biochem.* 2022;477(1):225-240. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04275-2>
  58. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
  59. Wilhelm G, Mertowska P, Mertowski S, Przysucha A, Strużyna J, Grywalska E, et al. The Crossroads of the Coagulation System and the Immune System: Interactions and Connections. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 8;24(16):12563. <https://doi.org/10.3390/ijms241612563>
  60. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int.* 2021;45(9):1832-1850. <https://doi.org/10.1002/cbin.11623>
  61. Cheng NM, Chan YC, Cheng SW. COVID-19 related thrombosis: A mini-review. *Phlebology.* 2022;37(5):326-337. <https://doi.org/10.1177/02683555211052170>
  62. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578-1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
  63. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, et al.; CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium and the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation.* 2022;146(12):892-906. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>
  64. Pak AI, Shevchuk OO, Paliy SM, Selskiy BP, Korda MM. [Endothelial dysfunction in COVID-19 (literature review)]. *Ukr med chasopys.* 2021;(3(143)):1-7. Ukrainian. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.143.208852>
  65. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, Di Caro A, Nicastri E, et al. Postmortem Findings in Italian Patients With COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases With and Without Comorbidities. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1807-1815. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa578>
  66. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From

- the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-1931. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.008>
67. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
68. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>
69. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021 Jan-Feb;50:107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
70. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274-1280. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>
71. Iorio A, Lombardi CM, Specchia C, Merlo M, Nuzzi V, Ferraro I, et al. Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients With Covid-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study). *Am J Cardiol*. 2022;167:125-132. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.054>
72. Gu ZC, Zhang C, Kong LC, Shen L, Li Z, Ge H, et al. Incidence of myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of 7,679 patients from 53 studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):667-677. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-535>
73. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
74. Rasputniak OV, Havrylenko TI, Rudenko KV, Ryzhkova NO, Pidhaina OA, Rybakova OV, et al. [Immunopathological reactions, endothelial dysfunction and pathological angiogenesis as independent mechanisms of maladaptive left ventricular remodeling in ischemic and nonischemic heart failure patients]. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(2):175-183. Ukrainian. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.211951>
75. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, Kolte D, Khera S, Bhatt DL, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):112-117. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.011>
76. Boraschi D. What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin-1 Across Evolution. *Front Immunol*. 2022;13:872155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872155>
77. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
78. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-68. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.024>
79. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
80. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*. 2019;10:1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
81. Wang X, Tang G, Liu Y, Zhang L, Chen B, Han Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:1033674. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1033674>
82. Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sci*. 2020;257:118097. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118097>
83. Shu H, Zhao C, Wang DW. Understanding COVID-19-related myocarditis: pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. *Cardiol Plus*. 2023;8(2):72-81. <https://doi.org/10.1097/CP9.0000000000000046>
84. Oyarzun A, Parsons S, Bassed R. Myocarditis in the forensic setting - a review of the literature. *Cardiovasc Pathol*. 2023;62:107475. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107475>

### Cardiovascular Complications of COVID-19: Review of Cardiac Injury Pathophysiology and Clinical Evidence

Olga V. Rasputniak<sup>1</sup>, Tetiana I. Gavrilenko<sup>1</sup>, Olena A. Pidgaina<sup>2</sup>, Olena M. Trembovetska<sup>1</sup>, Oleksandr M. Lomakovskiy<sup>2</sup>, Liudmyla M. Shnaider<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The coronaravirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is still a significant cause of morbidity and mortality, with a rapidly increasing number of infections and deaths worldwide. The possibility of heart involvement in patients with COVID-19 has received great attention since the beginning of the pandemic. In the present review, we summarize the current knowledge on myocardial involvement in COVID-19, provide an overview of the incidence, pathogenetic mechanisms and clinical implications of cardiac injury in this setting.

Recent evidence suggests an interplay between COVID-19 and cardiovascular diseases. Cardiac involvement plays a key role in the management and prognostication of patients with SARS-CoV-2 infection. Heart failure is a common state that can be encountered at different stages in the course of COVID-19 patient presentation. New or existing heart failure in the setting of COVID-19 can present a set of unique challenges that can complicate presentation, management and prognosis. It is still unclear whether heart failure in COVID-19 is due to direct effect of SARS-CoV-2 on the myocardium or it is indirectly caused by hypoxia, cytokine release, volume overload, overwhelming critical illness. Careful understanding of hemodynamic and diagnostic implications is essential for appropriate triage and management of these patients. Abnormal cardiac biomarkers are common in COVID-19 and can stem from variety of mechanisms that involve the viral entry itself through angiotensin I converting enzyme 2 receptors, direct cardiac injury, increased thrombotic activity, stress cardiomyopathy etc. Data on the impact of COVID-19 in chronic heart failure patients and its potential to trigger acute heart failure are lacking. The cytokine storm observed in this pandemic can be a culprit in many of the observed mechanisms and presentations of this infection.

**Keywords:** *COVID-19, heart failure, biomarkers, cytokine storm, endothelial dysfunction, coagulopathy.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 24.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.05.2024

Прийнято до друку / Accepted: 27.06.2024