

Код УДК: 578.834.11

Михеенко П.В.

Студентка 6 курса лечебного факультета

Омский государственный медицинский университет

Россия, г. Омск

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Аннотация: В обзоре освещены процессы патогенеза и клиники новой коронавирусной инфекции. Согласно результатам исследований, изучавших патогенез SARS-CoV и MERS-CoV, тромботические осложнения являются наиболее характерными для инфекций, вызванных коронавирусами, и инфекция SARS-CoV-2 не является исключением. Полиорганное поражение вызвано наличием нескольких факторов: вирус тропен к тканям, богатым ферментом АПФ2, экспрессирующемся в таких важных структурах, как желудочно-кишечный тракт, почки, слизистые оболочки дыхательных путей, сердечно-сосудистая и нервная система. Во-вторых, активация системы комплемента и нарушение урокиназного пути объясняют тромбозы. Влияние эстрогена на защиту эндотелия от окислительного стресса объясняет более высокую смертность у мужчин. Таким образом, подробное изучение патогенеза может повлиять на терапевтический подход к лечению данного заболевания и способствует предупреждению тяжелых осложнений.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, эндотелиальная дисфункция, тромбоз, патогенез, оксид азота.

Abstract: The article presents the processes of pathogenesis and clinic of a new coronavirus infection. According to the results of studies that have studied the

pathogenesis of SARS-CoV and MERS-CoV, thrombotic complications are most common for infections caused by coronaviruses, and SARS-CoV-2 infection is no exception. The defeat of many organs is caused by several factors: the virus is tropic to tissues rich in the enzyme ACE2, expressed in such important structures as the gastrointestinal tract, kidneys, mucous membranes of the respiratory tract, cardiovascular and nervous system. Secondly, activation of the complement system and disruption of the urokinase pathway explain thromboses. The effect of estrogen on the protection of the endothelium from oxidative stress explains the higher mortality in men. Thus, the study of pathogenesis can influence the therapeutic approach to the treatment of this disease and contributes to the prevention of severe complications.

Key words: *coronavirus infection, endothelial dysfunction, thrombosis, pathogenesis, nitric oxide.*

Введение

Появление в конце 2019 года новой коронавирусной инфекции COVID-19, с быстрым течением и переходом в тяжелые и фатальные формы с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), заставило ученых и врачей всего мира искать способы борьбы с этой патологией. Терапевтический подход при COVID-19 формируется эмпирически. В настоящий момент тактика лечения предполагает воздействие на патогенетические механизмы более, чем устранение инфекции как таковой, поскольку нарушение функции легких связывают со срывом иммунного ответа в большей степени, нежели с вирусной нагрузкой. К тому же, всё чаще высказывается предположение о том, что коронавирусное заболевание причиняет вред не только легким: оно атакует эндотелий, всю сеть кровеносных сосудов и в итоге приводит к полиорганной недостаточности — тяжелому общему заболеванию организма, которое характеризуется нарушением функционирования двух

и более его систем. В связи с этим изучаются различные звенья патогенеза заболевания и вовлечение в них тех или иных компонентов иммунной системы [11].

Считается, что нарушения структуры и функции эндотелиальных клеток опосредовало также и вирусные инфекции, вызванные предыдущими представителями семейства коронавирусов. Опыт изучения клинических проявлений и патогенеза течения предыдущих коронавирусных инфекций, позволил выдвинуть теории о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе SARS-CoV-2, которые в настоящее время проверяются в исследованиях.

Учитывая глобальные последствия этой пандемии, лучшее понимание патогенеза может существенно повлиять на тактику ведения пациентов.

Цель обзора: провести анализ текущей литературы по эндотелиальной дисфункции как проявления коронавирусной инфекции и представить имеющиеся данные с точки зрения патофизиологии и клинических проявлений.

Теории патогенеза

В физиологических условиях сложные функции эндотелия имеют решающее значение для поддержания гемостаза. Эндотелий обеспечивает регенерацию стенки сосуда при повреждении, и, напротив, тромборезистентность [40, 36]. Кроме того, эндотелий регулирует сосудистый тонус, синтезируя вазоактивные вещества, вазодилататорами являются оксид азота (NO), простагландины и эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDH), вазопрессорами - эндотелин и ангиотензин II (АТII). Биосинтез NO эндотелиальными клетками является наиболее важным для поддержания сосудистого гомеостаза. [36, 15].

Условия, характеризующиеся повышенным окислительным стрессом, связаны со снижением биосинтеза оксида азота. Поэтому дисбаланс между избыточным образованием активных форм кислорода с недостаточной способностью к антиоксидантной защите считается признаком дисфункции эндотелия [28]. В таких условиях защитные свойства эндотелия теряются со сдвигом в сторону нарушения вазодилатации и экспрессии провоспалительного, проатеросклеротического и протромботического фенотипа в сосудистой сети [14].

Дисфункция эндотелия вызывает нарушения свертываемости крови при тяжелых инфекционных заболеваниях, включая вирусные инфекции. В таких случаях свободные радикалы повреждают эндотелий и разрушают эндотелиальный барьер, тем самым позволяя проникать провоспалительным агентам в нижележащие ткани. Повышение сосудистой проницаемости является ключевой особенностью эндотелиальной дисфункции [40].

Первым возможным звеном процесса является внедрение и распространение коронавируса через дыхательную систему, включая слизистые оболочки рта и носа [22]; Эти ткани богаты ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который является главной точкой для проникновения вируса в клетки хозяина [41]. Следует подчеркнуть, что АПФ2 экспрессируется также в ряде других органов человека, таких как тонкая кишка (тощая кишка) и почки, а также в сердечно-сосудистой и центральной нервной системах [27]. Данное наблюдение может объяснить полиорганное повреждение, возникающее в результате инфекции COVID-19, о котором сообщалось ранее. Среди всех вышеперечисленных тканей АПФ2 экспрессируется и в кардиомиоцитах, что свидетельствует об уязвимости сердечно-сосудистой системы к инфекции SARS-CoV-2 [3, 24]. Показательный случай касается здорового

53-летнего пациента, у которого развился острый миоперикардит с систолической дисфункцией, через неделю после начала проявлений лихорадки и сухого кашля при COVID-19 [39]. Можно предположить, что причинно-следственная связь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями носит двунаправленный характер. Таким образом, с одной стороны, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и постоянной эндотелиальной дисфункцией могут быть более восприимчивы к инфекции; с другой стороны, инфекция сама может стать причиной повреждения эндотелия за счет тяжелых воспалительных изменений.

Повреждение эндотелия, опосредованное косвенно через повышенную продукцию провоспалительных медиаторов и последующее дерегулирование каскада свертывания, либо непосредственно под влиянием вирусных агентов, было описано в патофизиологии предыдущих коронавирусных инфекций [44, 16]. С учетом предыдущего опыта, полученного от изучения других коронавирусов, несколько недавних исследований показали, что активация комплемента является частью порочного цикла эндотелиальной дисфункции при COVID-19 [42].

Тяжелое течение COVID-19 напоминает тромботические микроангиопатии, опосредованные комплементом [5]. Это может быть важно для ведения пациентов, так как ингибиторы комплемента показали безопасность и эффективность в лечении COVID-19 [9,35]. В исследовании, включавшем 22 пациента с атипичной пневмонией, показана вероятность выработки аутоантител против эндотелия легочных капилляров, которые могут опосредовать комплементзависимую цитотоксичность [51]. Кроме того, васкулит и признаки воспаления эндотелиальных клеток были задокументированы в посмертных анализах отдельных пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом.[26, 49].

Пациенты, инфицированные коронавирусом (SARS-CoV и MERS-CoV), имеют повышенную склонность к тромбообразованию, которая была задокументирована как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования на мышах показали, что инфекция SARS-CoV связана с нарушением регуляции урокиназного пути, что блокирует внешний механизм фибринолиза, а в дальнейшем приводит к тромбозу [13, 17, 18].

Дополнительные данные о возможном патогенезе дисфункции:

Эпидемиологические данные четко свидетельствуют о том, что у мужчин течение SARS-COV-2 протекает значительно тяжелее, по сравнению с женщинами. В Италии, по данным на май 2019 года, в возрастном диапазоне 60-89 лет, мужская смертность составляла 63,9% от общего числа случаев [20]. Известно, что активация эндотелиальных рецепторов эстрогена увеличивает NO и уменьшает АФК, защищая сосудистую систему от ангиотензин II-опосредованной вазоконстрикции, воспаления и продукции АФК [30]. В целом, эстрогены улучшают функцию эндотелия за счет нескольких механизмов: 1) снижения окислительного стресса, 2) модуляции ренин-ангиотензиновой системы и 3) ослабления рецепции эндотелина-1 [10].

Эндотелиальная дисфункция через призму полиорганных нарушений

В исследовании 46 тяжелобольных пациентов с ТОРС в критическом состоянии наблюдалась повышенная частота тромбоэмболических осложнений, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен [32]. Несмотря на относительно ограниченные сообщения о подтвержденных клинических тромбоэмболических явлениях, в гистопатологических анализах были твердо установлены доказательства повышенной свертываемости крови у пациентов с пневмонией, при этом сгустки фибрина в легочной сосудистой системе являются заметной особенностью [37]. В исследовании серии случаев 8 пациентов с

пневмонией, проведенном в Китае, результаты вскрытия характеризовали следующие заключения: тромбоэмболию легочной артерии в магистральных и сегментарных легочных артериях, а также тромбоз глубоких вен и распространенные многоорганные инфаркты, связанные с внутрисосудистыми тромбами [7]. Исследование, включающее 20 вскрытий от пациентов с ТОРС, выявило повреждение эндотелия сосудов как малых, так и средних легочных сосудов и множественные внутрисосудистые сгустки фибрина и тромбоэмболы [26]. Другой посмертный анализ выявил признаки воспаления эндотелиальных клеток и тромбоэмболий в венах и микроциркуляции нескольких органов, тем самым подчеркнув тромбогенный потенциал атипичной пневмонии в более широком спектре, включая системную сосудистую сеть [49].

Результаты вскрытия у пациентов с SARS-CoV-2 продемонстрировали обширное микрососудистое повреждение, опосредованное (предположительно) активацией комплемента и связанной с этим гиперкоагуляцией [34]. Другое патологоанатомическое исследование легких, пораженных COVID-19, показало, что эндотелиит легочных сосудов, тромбоз и неоангиогенез являются отличительными патофизиологическими особенностями легочных сосудов при инфекции COVID-19, которые не наблюдаются при инфекции гриппа А (H1N1) или у неинфицированных лиц контрольной группы [1]. В этом контексте было предложено использовать термин «Синдром микрососудистого обструктивного тромбообразования сосудов легких при COVID-19» [8].

Острое повреждение миокарда, о котором свидетельствуют повышенные сердечные биомаркеры (сердечные тропонины, изменения ЭКГ или эхокардиографические аномалии), является наиболее часто регистрируемым сердечно-сосудистым осложнением инфекции COVID-19 [3]. ОКС был выявлен у пяти из первых 41 пациентов с COVID-19 в Ухани,

четверо из которых были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [25]. В некоторых исследованиях была выявлена ассоциация повышения тропонина I у госпитализированных пациентов с более тяжелым клиническим течением и худшими исходами [43, 33, 21].

Аналогичным образом, в другом исследовании из Ухани повышение высокочувствительного тропонина I при поступлении было выявлено у 50% пациентов, не выживших в дальнейшем, что, опять же, доказывает: повышение тропонина I при COVID-19 является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [46]. Согласно отчету Национальной комиссии здравоохранения Китая (НКС), сердечно-сосудистые симптомы, такие как сердцебиение и боль в груди, были первым проявлением инфекции COVID-19 у некоторых пациентов [52].

Аналогичным образом, недавнее исследование показало тропность коронавируса к ткани почек, поскольку АПФ2 высоко экспрессируется на подоцитах и клетках эпителия канальцев [45].

Острая ишемия верхних или нижних конечностей была идентифицирована как артериальное тромботическое осложнение COVID-19, в некоторых случаях требующее хирургической эмболэктомии [31]. В одной серии случаев у двух молодых пациентов, у которых не было сопутствующих заболеваний, развилась острая ишемия конечностей, несмотря на профилактику низкомолекулярным гепарином [38].

Диагностическое значение имеет и тот факт, что у пациентов с атипичной пневмонией, вызванной коронавирусом, наблюдаются аномальные параметры свертывания крови. В ретроспективном исследовании, включавшем 153 пациента с атипичной пневмонией, у 49% из них наблюдался реактивный тромбоцитоз, а у 63% - удлинение АЧТВ, без признаков тромбоза или других нарушений свертывания крови [47]. В исследовании, включающем данные о 1099 пациентах с лабораторно

подтвержденным диагнозом COVID-19 из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг/л у 260 (46,4 %) из 560 человек. Причем повышение концентрации D-димера наблюдалось только у 43 % пациентов с нетяжелым течением заболевания и у 60 % – с тяжелым течением [19].

У пациентов с атипичной пневмонией также был задокументирован аномальный профиль свертывания крови, включающий повышенные уровни тромбопоэтина, фактора Виллебранда (vWF) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [50, 48].

Выводы и перспективы

В обзоре обобщены имеющиеся доказательства эндотелиальной дисфункции, вызванной коронавирусом. Данные подтверждают полученные знания о том, что дисфункция эндотелия играет ключевую роль и в таком случае болезнь оказывается способной поражать множество органов. Велика значимость дальнейших исследований в поисках терапевтических подходов в восстановлении структуры и функции эндотелия. Такая стратегия лечения необходима, особенно для пациентов группы риска, которые изначально имели предрасположенность к эндотелиальной дисфункции. Особенно это касается мужчин, курильщиков, больных гипертонией, диабетом, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые связаны с неблагоприятными исходами при Covid-19. В качестве патогенетически оправданной терапии все большая роль отводится средствам, обладающим плеiotропными эффектами и оказывающим одновременно антикоагулянтное, эндотелийстабилизирующее и фибринолитическое действие. В определенный период в научном обществе появились результаты исследований, которые ставили под сомнение терапию ингибиторами АПФ и сартанами, так как возникли опасения о безопасности стандартной

антигипертензивной терапии. А именно, подвержено сомнению было, не вызывают ли данные препараты повышения активности АПФ2 и, как следствие, способна ли такая терапия привести к более тяжелому течению вирусной инфекции. Однако, совет по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов заявил, что он «настоятельно рекомендует» продолжать обычную антигипертензивную терапию, в связи с отсутствием «клинических или научных доказательств того, что лечение ингибиторами АПФ или БРА должно быть прекращено из-за инфекции COVID-19»[53]. Также изучаемой по сей день стратегией лечения тяжелого COVID-19 является ингибирование комплемента, но однозначного решения по данной терапии пока нет.

Учитывая глобальные последствия пандемии, необходимы дальнейшие исследования для внедрения этих знаний в клиническую практику.

Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений сосудов, вместе с возможностью новых лабораторных технологий дают ключ к современным стратегиям терапии.

Список литературы

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
2. Andrea V, Gianluca F, Rodolfo P, Paolo T, Alessandro P, Mauro G. Unheralded lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. *Int J Infect Diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;96:590–592. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.060.

3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(3):247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
4. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol,* 2019 (2020), pp. 1-6, 10.1001/jamacardio.2020.1096
5. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, Gavriilaki E, Alluri R, Streiff MB, Petri M, Crowther MA, McCrae KR, Brodsky RA. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
6. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
7. Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, Tai DY, Leo YS, Kaw GJ, Wansaicheong G, Chan KP, Ean Oon LL, Teo ES, Tan KB, Nakajima N, Sata T, Travis WD. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195–204. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<195:AODDTS>2.0.CO;2.
8. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020.
9. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875.

10. E.Y. Gohar, D. Pollock Sex-specific contributions of endothelin to hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 176 (2019), pp. 139-148, 10.1016/j.physbeh.2017.03.040
11. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020 Jun; 215: 108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448
12. G. Froldi What could be the better choice between ACE inhibitors and AT1R antagonists in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients? *J Med Virol*, 2019 (2020), 10.1002/jmv.25974
13. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
14. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.
15. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108–e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
16. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. doi: 10.1002/jmv.23354.
17. Gralinski LE, Bankhead A, 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013;4(4):e00271–e00213. doi: 10.1128/mBio.00271-13.
18. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185–195. doi: 10.1002/path.4454.

19. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
20. Guglielmina Froidi, Paola Dorigo Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Medical Hypotheses*. November 2020, Volume 144.
21. 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. 10.1001/jamacardio.2020.1017.
22. H. Xu, L. Zhong, J. Deng, J. Peng, H. Dan, X. Zeng, *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa
23. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
24. He L, Mäe MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Pietilä R, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients 2020.
25. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern Pathol: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2005;18(1):1–10. doi: 10.1038/modpathol.3800247.

27. I Hamming, ME Cooper, BL Haagmans, NM Hooper, R Korstanje, ADME Osterhaus, W Timens, AJ Turner, G Navis H van G. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol* 2007;212:1–11. <https://doi.org/10.1002/path>.
28. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc Pharmacol*. 2018;100:1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
29. *Int J Oral Sci*, 12 (2020), pp. 1-5, 10.1038/s41368-020-0074-x
30. K.L. Moreau Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol*, 125 (2018), pp. 1881-1887, 10.1152/jappphysiol.00117.2018
31. Kaur P, Qaqa F, Ramahi A, Shamoony Y, Singhal M, Shamoony F, et al. Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19. *Hematol/Oncol Stem Cell Ther*. 2020. 10.1016/j.hemonc.2020.05.001.
32. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, Kwan KM, Chan Y, Yim CF, Bek SL, Kor AC, Yap WS, Chelliah YR, Lai YC, Goh SK. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(3):374–380. doi: 10.1001/jama.290.3.374.
33. 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. 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
34. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2020. 10.1016/j.trsl.2020.04.007 A case-series study describing a possible pathophysiologic mechanism of severe COVID-19 infection unravelled

the catastrophic microvascular injury syndrome mediated by complement cascade.

35. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, Huber-Lang M, Piemontese S, Assanelli A, Garlanda C, Lambris JD, Ciceri F. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;215:108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450.
36. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003;196(3):430–443. doi: 10.1002/jcp.10333.
37. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9371):1773–1778. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7.
38. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10236):1546. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31051-5.
39. R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone, L. Italia, M. Raffo, D. Tomasoni, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol* 2020 Jul 1;5(7):819-824.
40. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
41. Renhong Yan, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo, Qiang Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 *Science*, 367 (6485) (2020), pp. 1444-1448, 10.1126/science:abb2762
42. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, Lambris JD. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.

43. 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. 10.1001/jamacardio.2020.0950 This cohort study associated cardiac injury with higher risk of inhospital mortality in COVID-19 patients.
44. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antivir Res.* 2012;93(1):2–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019.
45. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–e00120. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
46. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *Jama.* 2020;323:1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
47. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 2003;326(7403):1358–1362. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1358.
48. Wu YP, Wei R, Liu ZH, Chen B, Lisman T, Ren DL, Han J, Xia Z, Zhang F, Xu W, Preissner K, de Groot P. Analysis of thrombotic factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thromb Haemost.* 2006;96(1):100–101. doi: 10.1160/TH05-12-0827.
49. Xiang-Hua Y, Le-Min W, Ai-Bin L, Zhu G, Riquan L, Xu-You Z, et al. Severe acute respiratory syndrome and venous thromboembolism in

- multiple organs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):436–437. doi: 10.1164/ajrccm.182.3.436.
50. Yang M, Ng MH, Li CK, Chan PK, Liu C, Ye JY, et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thromb Res*. 2008;122(4):473–477. doi: 10.1016/j.thromres.2007.12.021.
51. Yang YH, Huang YH, Chuang YH, Peng CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol*. 2005;77(1):1–7. doi: 10.1002/jmv.20407.
52. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
53. ESC Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Электронный ресурс]. URL: [escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)