

Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с COVID-19: последствия токсичности вируса и иммунного ответа хозяина

Han Zhu^{1,2,3}, June-Wha Rhee^{1,2,3}, Paul Cheng^{1,2,3}, Sarah Waliandy¹, Amy Chang^{1,4}, Ronald M. Witteles^{1,3}, Holden Maecker^{5,6}, Mark M. Davis^{5,6,7}, Patricia K. Nguyen^{1,2,3}, Sean M. Wu^{1,2,3}

АННОТАЦИЯ

Цель обзора

Коронавирусное заболевание, обнаруженное в 2019 году (COVID-19), стало причиной значительного роста заболеваемости и смертности людей по всему миру.

Вместе с тем у многих тяжелобольных с COVID-19 было обнаружено повреждение тканей сердца, но точный механизм повреждения установить пока не удалось.

В настоящем обзоре представлены современные данные по биологии SARS-CoV-2 и по потенциальным механизмам повреждения миокарда из-за токсичных свойств вируса и иммунного ответа хозяина.

Результаты недавних исследований

Часть исследований выявила закономерность между наличием заболеваний сердца в анамнезе пациента и ухудшением исхода при коронавирусной инфекции.

Развитие впервые выявленного при COVID-19 повреждения миокарда также увеличивает смертность.

И хотя ещё собрано недостаточно данных, к потенциальным механизмам повреждения сердца относят прямое проникновение вируса в клетки хозяина через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), накопление токсичных продуктов жизнедеятельности вируса в клетках, а также повреждение миоцитов в результате гипоксии и синдром высвобождения цитокинов, вызванный иммунным ответом организма.

Также обсуждаются возможные способы лечения вирусной инфекции и избыточных иммунных реакций.

Выводы

У пациентов с коронавирусной инфекцией и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями или новообработённым заболеванием сердца внутрибольничные показатели заболеваемости и смертности выше.

Необходимы дополнительные исследования для изучения механизма кардиотоксичности и методов лечения, которые могли бы минимизировать необратимое повреждение сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; Иммунный ответ; Сердечно-сосудистая система; Повреждение тканей сердца; Цитокиновый шторм

Sean M. Wu smwu@stanford.edu
Han Zhu hanzhu@stanford.edu
June-Wha Rhee jwrhee@stanford.edu
Paul Cheng chengpa@stanford.edu
Sarah Waliany swaliany@stanford.edu
Amy Chang axc421@stanford.edu
Ronald M. Witteles witteles@stanford.edu
Holden Maecker maecker@stanford.edu
Mark M. Davis mmdavis@stanford.edu
Patricia K. Nguyen pknguyen@stanford.edu

¹ Медицинский факультет, Стэнфордский университет, кабинет G1120A, корпус исследования стволовых клеток имени Локей, Кампус драйв 265, Стэнфорд, Калифорния 94305, США

² Стэнфордский институт сердечно-сосудистых заболеваний, Стэнфорд, Калифорния, США

³ Отдел сердечно-сосудистой медицины, Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США

⁴ Отдел инфекционных заболеваний, Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США

⁵ Кафедра микробиологии и иммунологии, Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США

⁶ Стэнфордский института инфекций, иммунитета и трансплантологии, Медицинский факультет Стэнфордского университета, Стэнфорд, Калифорния, США

⁷ Медицинский институт Говарда Хьюза, Стэнфорд, Калифорния, США

Опубликовано онлайн 21 апреля 2020 г.

Введение

Причиной вспышки коронавирусной инфекции, выявленной в 2019 году (COVID-19), является коронавирус второго типа, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2). Заболевание получило статус пандемии, распространившись по всему миру [1, 2]. SARS-CoV-2 — это оболочечный (+)РНК-содержащий вирус с несегментированным одноцепочечным геномом [3]. Он является членом семейства *Coronaviridae* (CoV), представители которого вызывают преимущественно респираторные заболевания с разной степенью клинической тяжести течения: от бессимптомного или слабо симптоматического (лихорадка, кашель, одышка, мышечные боли, утомляемость и диарея) у значительной части пациентов до тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома полиорганной недостаточности [1, 4–6, 7 ••]. Показатель летальности для данного заболевания варьирует от менее 0,5 % до более 7 % (в среднем ~ 3,8 %) [8], с инфекционностью выше, чем у гриппа [9]. Высокая контагиозность и относительно высокая частота возникновения серьёзных осложнений привели к тому, что COVID-19 стал значимой угрозой в области общественного здравоохранения во всем мире.

Сердечно-сосудистые осложнения стали одними из самых существенных и опасных для жизни среди различных физиологических последствий тяжёлого течения коронавирусной инфекции. COVID-19 может протекать с дыхательной недостаточностью, вызванной

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован

пневмонией и ОРДС, с дистрибутивным шоком (отдельно или в сочетании с кардиогенным шоком) или без них [10, 11, 12 •], а также приводить к тяжёлому повреждению сердца, которое проявляется значительным повышением уровня тропонина в крови и сердечной недостаточностью [12 •, 13–14]. Повреждение тканей сердца также связывают с ростом смертности [15••]. В когортном исследовании 416 пациентов с подтверждённым COVID-19 повышенный тропонин присутствовал у 19,7% госпитализированных пациентов и был признан независимым фактором риска внутрибольничной смертности [15••]. У пациентов с тяжёлым синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и шоком в качестве ответной реакции на коронавирусную инфекцию наблюдается повышение частоты возникновения повреждений тканей сердца. Это также подчёркивает важную взаимосвязь между иммунным ответом организма на вирус и сердечно-сосудистой системой. Кроме того было отмечено, что у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 в анамнезе часто встречалась метаболическая кардиомиопатия [16, 17] и что пациенты, страдающие от сердечно-сосудистых заболеваний, чаще умирали при COVID-19 [18]. В частности, зарегистрированные показатели летальности для COVID-19 составляют 10,5 % у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 7,3 % у пациентов с диабетом и 6,0 % у пациентов с артериальной гипертензией. Это выше, чем уровень летальности, наблюдаемый в целом по миру у пациентов без сопутствующих заболеваний, который составляет 3–4 % [7 ••]. Наконец, повышение частоты возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий после выздоровления от COVID-19 также может играть роль в росте уровня смертности пациентов с коронавирусной инфекцией. Эта закономерность выявлена и при других вирусных инфекциях, например, при гриппе [19]. Таким образом, понимание взаимосвязи между иммунным ответом хозяина, заразившегося вирусом, и его сердечно-сосудистой системой будет иметь решающее значение для помощи и ведения пациентов с COVID-19 в будущем.

Биологическая характеристика вируса SARS-CoV-2

В данном обзоре мы исследуем базовые биологические механизмы, лежащие в основе проникновения вируса в клетки хозяина и последующего иммунного ответа, чтобы лучше понимать природу иммунного ответа на вторжение вируса и влияние на сердце. Коронавирусы представляют собой группу оболочечных (+)РНК-содержащих вирусов с одноцепочечным геномом. Размер их генома составляет приблизительно 26–32 килобазы, что является самым большим известным геномом у РНК-содержащих вирусов. Известно, что человек может заразиться только шестью представителями семейства коронавирусов (CoV): 229E, OC43, SARS-CoV, NL63, HKU1 и MERS-CoV [3]. У людей коронавирусная инфекция главным образом поражает верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [3]. Исследования показали, что SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, проникает в клетку через ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [20]. ACE2 является интегральным мембранным белком I-го типа. Он играет важную роль в поддержании гомеостаза кардиоренальной системы. Высокий уровень экспрессии данного фермента также наблюдается в альвеолоцитах лёгких, которые являются основным местом проникновения вируса в организм человека [21]. Вполне вероятно, что высокая экспрессия ACE2 в лёгких, кишечнике, сердце и почках может способствовать их прямому повреждению вирусом на протяжении всей болезни. Одним из ключевых белков на поверхности вируса является шиповидный белок (S-белок). Он отвечает за проникновение вируса в клетки-мишени путём связывания внешнего домена S-белка (домен S1) с рецептором ACE2 [21–23]. После

взаимодействия с рецептором шиповидный белок подвергается расщеплению протеазой TMPRSS2, синтезированной в клетке хозяина [24]. В состав вируса SARS-CoV-2 входят и другие немаловажные белки, например: гемагглютининэстераза, мембранный белок (М), нуклеокапсидный белок, малый белок оболочки, эндогенный белок, а также специфичные для данной группы вирусов белки, которые в будущем могут стать мишенями для вакцин. [25]. Следует отметить, что SARS-CoV-2 также содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу, которая является мишенью противовирусного препарата ремдесивир. В настоящее время его эффективность изучают в рандомизированных клинических испытаниях, чтобы в дальнейшем использовать против коронавирусной инфекции COVID-19 [26].

Роль иммунного ответа хозяина

Также важно обсудить иммунный ответ хозяина на проникновение вируса в организм, так как патогенез более поздних стадий развития инфекции SARSCoV и SARS-CoV-2 является результатом не только прямой вирусной токсичности, но и нарушения регуляции иммунитета и его гиперактивности [27, 28]. Однако прогрессу в этой области препятствует невозможность вызвать характерный для человека при ОРДС иммунный ответ с летальным исходом у мышей, хорьков или низших приматов при их заражении исходным штаммом SARS-CoV [29, 30]. Это привело к разработке адаптированных к мышам или крысам штаммов SARS-CoV, способных воспроизводить обширное и часто летальное заболевание лёгких [31]. Большинство исследований, посвящённых изучению иммунного ответа на респираторные вирусные инфекции, проводится на мышах, инфицированных различными природными и адаптированными к ним патогенами.

Процесс проникновения респираторного вируса в организм начинается с инфицирования эпителиальных клеток дыхательных путей. После этого дендритные клетки (ДК), располагающиеся в тканях лёгких, начинают поглощать патогенные организмы и антигены, что приводит к их активации. После активации резидентные дендритные клетки перерабатывают антиген и мигрируют в дренирующие (средостенные и цервикальные) лимфатические узлы (ДЛУ). В дренирующих лимфоузлах циркулирующие наивные Т-клетки распознают антигены, связанные в виде пептидов с главным комплексом гистосовместимости и представленные на поверхности ДК. Это в сочетании с другими стимулирующими сигналами запускает активацию уже Т-клеток, которые затем пролиферируют и мигрируют в очаг инфекции [32, 33]. По прибытии в очаг инфекции Т-клетки нарабатывают и высвобождают противовирусные цитокины: интерферон-гамма (ИНФ- γ), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2); а также хемокины, включая хемокиновые лиганды к рецептору СХС типа 9, 10 и 11 (СХСL-9, 10 и 11), и различные цитотоксические молекулы, такие как перфорин и гранзим Б [34]. ИНФ- γ и другие эффекторные цитокины напрямую ингибируют репликацию вируса и улучшают презентацию антигена, тогда как хемокины, высвобождаемые активированными Т-клетками, рекрутируют больше клеток врождённого и приобретённого иммунитета для борьбы с патогеном. В свою очередь, гранзим Б и другие цитотоксические молекулы непосредственно убивают инфицированные клетки, чтобы уничтожить патоген внутри них [35–38].

Недавно полученные в Китае данные по SARS-CoV-2 [28, 39], так же как и уже имеющиеся данные по SARS-CoV [40], свидетельствуют о быстром снижении Т-лимфоцитов (как CD4+, так и CD8+) в периферической крови инфицированных пациентов [27, 41, 42].

Это прямо противоположно пролиферативному ответу лимфоцитов, который наблюдается при других вирусных инфекциях, таких как вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1) или цитомегаловирус (ЦМВ), но аналогично тому, что происходит во время других острых вирусных инфекций, например, при гриппе. Потеря лимфоцитов предшествует появлению аномальных изменений на рентгенограмме грудной клетки [43]. Несмотря на общее снижение количества Т-лимфоцитов, анализ периферической крови пациента, инфицированного SARS-CoV-2, показал повышенное содержание в нём маркёров активации Т-лимфоцитов [44], о чём свидетельствует высокий долевого показатель клеток с одновременным присутствием рецепторов HLA-DR и CD38 [28]. Кроме того, в популяции CD4+ Т-клеток было обнаружено высокий процент Т-хелперов-17, положительных по маркёру CCR6+, что свидетельствует о наличии в организме сильного провоспалительного ответа. Также анализ показал повышенное содержание цитотоксических гранул в CD8+ Т-клетках (31,6% перфорин-позитивных, 64,2% гранулезин-позитивных и 30,5% гранулизин / перфорин-двойных позитивных) [28]. При этом одна из научных групп обнаружила, что, в отличие от CD8+ Т-клеток или NK-клеток, продукция ИНФ- γ CD4+ Т-клетками, как правило, была ниже при тяжёлом течении болезни по сравнению с умеренными по сложности случаями [41]. На фоне этих данных стоит отметить, что CD4+ Т-клетки считаются особенно важными для иммунной защиты хозяина от инфекций SARS-CoV [45]. Кроме того, в случаях тяжёлого протекания инфекции были отмечены нарушения в соотношении разных типов регуляторных Т-клеток (Tregs): у пациентов наблюдалось значительное снижение доли наивных Tregs, маркированных рецептором C45RA, и одновременно небольшое повышение доли их аналогов, отвечающих за иммунологическую память – регуляторных Т-клеток памяти с рецепторами CD45RO (mTregs) [41]. При выздоровлении происходит быстрое и мощное восстановление популяции CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток, также как В-клеток и NK-клеток в течение первых 2–3 месяцев после возникновения заболевания [40]. Популяция CD4+ Т-клеток памяти восстановилась через 1 год после заражения, тогда как количество других клеток, включая общее количество Т-лимфоцитов, CD3+, CD4+ и наивных CD4+ Т-клеток, все ещё было ниже, чем у здоровой контрольной группы [43]. Механизм возникновения лимфоцитопении в периферической крови неясен, но считается, что это связано с появлением в организме очага секвестрации, клетки которого попадают в кровоток на протяжении всего процесса выздоровления [21]. В комплексе такие изменения в популяциях лимфоцитов указывают на наличие серьёзных нарушений регуляции, свидетельствуют об «истощении» пула Т-клеток и об изменениях в ответе приобретённого иммунитета на заражение организма вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 [42].

Кроме ситуации с лимфоцитами, вирусному патогенезу, вероятно, также способствуют изменённые реакции врождённого иммунитета. Особенно это заметно при системном воспалении и тяжёлом воспалении лёгких, которые вторичны по отношению к цитокиновому шторму. Считается, что повышение уровня таких цитокинов как ФНО- α , ИНФ-индуцибельный белок 10 (IP10), ИЛ-6 и ИЛ-8 способствует разрушению тканей и наступлению неблагоприятного исхода при ОРДС [46]. Это, в свою очередь, связывают с гиперактивацией клеток моноцитарно-макрофагальной клеточной линии. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается высокий уровень ИЛ-1 β , ИНФ- γ , IP-10 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа (MCP-1) в крови, что, вероятно, приводит к активации ответа Т-хелперов I типа [1]. По сравнению с пациентами, которые не нуждались в госпитализации, пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имели в крови более высокие

концентрации гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), IP-10, MCP-1, макрофагального воспалительного белка I типа альфа (MIP-1- α) и ФНО- α . Это может указывать на тот факт, что цитокиновый шторм влияет на тяжесть течения заболевания [47]. Кроме того, у пациентов с тяжёлой формой ТОРС наблюдались повышенные уровни ИФН I-го типа и нарушение регуляции ИФН-стимулированного гена (ISG) [48, 49].

Не менее важно то, что ТОРС-специфичные IgG вырабатываются на поздней острой стадии (примерно через 2 недели после появления симптомов) и постепенно накапливаются на протяжении всего заболевания. Считается, что они влияют на исход заболевания [50]. Разработка антител против SARS-CoV-2 очень важна как для защиты инфицированного носителя от репликации и распространения вируса, так и для получения реконвалесцентной плазмы для лечения тяжёлых пациентов с коронавирусной инфекцией, хотя эффективность последнего метода пока не подкреплена достаточным количеством данных. Эта гипотеза проверяется на пациентах с положительным результатом на COVID-19 в рамках программы расширенного доступа Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [51].

Токсические свойства вируса и повреждение миокарда при COVID-19

Повреждение миокарда, которое проявляется в повышении уровня тропонина в сыворотке крови, было зафиксировано у многих пациентов, инфицированных COVID-19. В то же время смерть наступала у пациентов, у которых уровень тропонина был выше 99-й перцентили верхнего порога нормального значения и у которых были обнаружены аномалии на электро- и эхокардиограмме [12 •, 18, 52]. Кроме того, изредка поступали сообщения об обнаружении молниеносного (фульминантного) миокардита с заметным повышением уровня тропонина [12•, 13, 14].

Существует несколько соображений по поводу механизма повреждения миокарда. Например, это может происходить из-за прямого повреждения миоцитов вирусом во время его проникновения в клетку через рецептор ACE2; или из-за повреждения клеток миокарда в результате гипоксии; или из-за микрососудистых повреждений и слушивания клеток эндотелия. Также оно может быть вызвано действием цитокинов или медиаторов воспаления [15••]. Прямое токсическое действие вируса на кардиомиоциты наблюдается и при других вирусных инфекциях, например, при миокардите, вызванном вирусом Коксаки. В этом случае проникновение вируса Коксаки происходит через специальный рецептор, который узнаёт и вирус Коксаки и аденовирус, а также при участии протеазы 2A, которая выходит из вирионов вируса Коксаки и разрушает связь между дестрофином и цитоскелетом клетки-хозяина [53–55]. Как уже было упомянуто выше, в случае коронавируса шиповидный белок (S) облегчает проникновение вируса в клетки-мишени. Проникновение вирусной частицы в клетку обусловлено связыванием внеклеточного домена S1 белка S с рецептором ACE2, что позволяет вирусу прикрепляться к поверхности клетки-хозяина. Кроме того, на следующем этапе шиповидный белок должен быть обработан клеточными протеазами, которые расщепляют белок по сайтам S1/S2 и S2'. Это запускает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной – процесс, который управляется доменом S2 [23]. Было обнаружено, что аминокислотная последовательность S белка вируса SARS-2 на 76% идентична последовательности того же белка вируса SARS. Более того было показано, что оба этих вируса используют рецептор ACE2 для своего проникновения в клетку хозяина, а также

протеазу TMPRSS2 для расщепления шиповидного белка [22]. Весьма примечательно то, что при введении *in vivo* шиповидного белка SARS-CoV мышам у них усугублялась острая дыхательная недостаточность. Однако блокада ренин-ангиотензиновой системы ослабляла данный эффект [21]. Также следует отметить, что TMPRSS2 в большом количестве экспрессируется в лёгких и почках. Однако уровень синтеза данной протеазы в клетках сердца и кровеносных сосудах остаётся умеренным и низким, что подразумевает наличие других механизмов повреждения этих систем органов [56]. И наконец, уровень вирусной нагрузки при инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с тяжестью течения заболевания, причём чем выше уровень нагрузки при обращении за медицинской помощью, тем выше вероятность неблагоприятного исхода для больного [57]. Данное исследование подчёркивает потенциальную важность прямого токсического действия вируса в патогенезе COVID-19.

Также было высказано мнение, что ишемия может наносить дополнительный ущерб органам вдобавок к тем повреждениям, что уже были вызваны напрямую вирусом. Ишемия может быть вызвана как патологией лёгких, так и токсичностью вируса на макро- или микрососудистом уровне. Более того, появилось предположение, что раз на поверхности эндотелиальных клеток располагаются рецепторы ACE2, то это может приводить к суживанию эндотелия и его дисфункции, что способствует повреждению сосудов, запуску местного воспалительного процесса и активации факторов свёртывания, которые могут спровоцировать тромбоз. Аналогичная картина наблюдается при росте количества инфарктов миокарда, фиксируемом после вспышек инфекции гриппа [19, 58]. Кроме воспаления и дисфункции эндотелия, у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 отмечается повышенная частота возникновения аномальных параметров коагуляции и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) [59, 60]. Это увеличивает риск возникновения тромбозов и ишемии, которые могут повредить миокард.

Как иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 влияет на сердце

Полученные ранее данные о молниеносном миокардите подготовили медицинское и научное сообщество к тому, что воспаление миокарда может играть роль в повреждении тканей сердца при вирусной инфекции [12, 13, 14]. Однако точный механизм этого явления в настоящее время неясен [12, 13], поскольку вскрытие инфицированных SARS-CoV-2 больных с ОРДС не показало лимфоцитарной инфильтрации миокарда [39]. Был обнаружен только моноклеарный инфильтрат. Следует отметить, что сообщалось о подтвержденном МРТ остром миокардите в связи с MERS-CoV [63], хотя точный механизм его возникновения неизвестен. В связи с этим до сих пор не были выявлены специфические миокардиальные эпитопы, появляющиеся на фоне течения инфекции SARS-CoV или SARS-CoV-2. Однако в моноклеарных клетках периферической крови (МКПК) были обнаружены Т-клетки, которые являются носителями человеческого лейкоцитарного антигена типа HLA*02:01 и которые способны распознавать эпитопы SARS-CoV, включая иммуногенные эпитопы, расположенные на шиповидном белке (S) и белке нуклеокапсида (N) [61, 62]. Следует отметить, что существуют данные о подтвержденных МРТ случаях острого миокардита, выявленных у инфицированных MERS-CoV пациентов [63]. Точный механизм его возникновения также неизвестен.

Хотя никаких доказательств непосредственной инфильтрации лимфоцитами миокарда не существует, вероятно, дисрегуляция Т-клеток может способствовать цитокиновому шторму и

повреждению многих органов в условиях коронавирусной инфекции. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 150 пациентов подтвердило, что наличие маркеров воспаления, включающих повышенный уровень ферритина (в среднем 1297,6 нг/мл у умерших против 614,0 нг/мл у выживших ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,0001$) было связано с более тяжёлым течением инфекции COVID-19. Это свидетельствует о том, что системное воспаление может быть существенным фактором множественного повреждения органов [18, 64]. Отдельная группа исследователей сообщила, что сывороточные цитокины ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α также повышены у пациентов с тяжёлой формой заболевания [41]. Такое системное высвобождение цитокинов, охарактеризованное повышенным уровнем ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, Г-КСФ, ИНФ- γ , MCP-1, MIP-1- α и ФНО- α , скорее всего приводит к повреждению сердца. Подобная кардиотоксичность наблюдается и на фоне терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). Предыдущее исследование продемонстрировало, что повреждение тканей сердца, так же как и повышенное содержание тропонина в сыворотке крови и систолическая дисфункция миокарда левого желудочка, являются частыми последствиями терапии CAR. В когорте из 137 пациентов, у которых после терапии CAR наблюдался синдромом высвобождения цитокинов (CRS), у 21% был повышенный уровень тропонина, а у 12% развились сердечно-сосудистые осложнения, такие как остановка сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность и аритмия [65]. В этом исследовании показано, что при сокращении времени от начала CRS до введения ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба снизилась и частота появления сердечно-сосудистых осложнений [65]. Следует отметить, что тоцилизумаб может помочь при лечении COVID-19, что дополнительно свидетельствует в пользу общего механизма повреждения в двух ситуациях [66]. Точный механизм, с помощью которого цитокины или хемокины повреждают миокард, неизвестен, но проблема гибели кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток в присутствии воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , хорошо освещена в литературе [67, 68].

Специфичные для хозяина варианты иммунного ответа на инфекцию COVID-19

Возрастные и гендерные различия в уровне заражения COVID-19 повысили интерес к возможным возрастным и гендерным различиям в иммунном ответе на присутствие вируса в организме. Случаи заражения детей COVID-19 составляют меньшинство лабораторно подтверждённых случаев в Китае. Также дети менее восприимчивы к более тяжёлым формам заболевания [69]. Функции врожденного и приобретённого иммунитета снижаются с возрастом. Но обычно это происходит в пожилом возрасте (*60 лет, согласно ВОЗ – прим. ред.*). Таким образом, это не объясняет снижение числа случаев тяжёлых течений заболевания у детей по сравнению даже с молодыми взрослыми [70–72]. Влияние возраста на иммунную систему может быть продемонстрировано низким значением защитного титра антител, который наблюдается у 50% взрослых старше 65 лет, получивших вакцину против гриппа [73]. Дополнительная информация о том, что с возрастом меняется реакция организма на заражение вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2, получена благодаря работе с экспериментальными моделями животных. По сравнению с инфицированными адаптированным штаммом SARS-CoVMA15 молодыми мышами линии C57BL/6, заражение старых мышей (12 месяцев) приводит к более выраженному уменьшению популяции вирус-специфических CD8+ Т-клеток в легких [66].

Существует предположение, что, помимо возраста, пол также играет роль в особенностях развития инфекции SARS-CoV-2. Одно исследование показало более высокую частоту инфицирования пожилых взрослых мужчин вирусом SARS-CoV-2 по сравнению с женщинами [74]. Половые различия в иммунном ответе отмечались в литературе и ранее, хотя причины этого феномена не ясны. Мужчины больше, чем женщины, подвержены бактериальным, вирусным, грибковым и паразитарным инфекциям, причём им присуще более тяжёлое течение. Женщины демонстрируют более сильный ответ на стимуляцию антигеном, к которой относятся заражение инфекцией и вакцинация [75–78]. Наша лаборатория (Davis et al.) использовала машинное обучение для идентификации кластера генов, который участвует в биосинтезе липидов и который, как ранее было показано, активируется тестостероном, что коррелирует с низкой способностью мужчин нейтрализовывать вирусы [79]. Интересно и то, что более сильный иммунный ответ у женщин может объяснить, почему женщины более склонны к иммуноопосредованным патологиям, таким как аутоиммунные заболевания и цитокиновый шторм [78]. Однако в настоящее время нет данных, подтверждающих предрасположенность женщин к возникновению цитокинового шторма при COVID-19. Если и говорить о закономерности, то она скорее заключается в том, что мужчины переносят коронавирусную инфекцию тяжелее и имеют большую смертность [74]. Таким образом, важно собрать больше данных и провести дополнительные когортные исследования в рамках текущей пандемии SARS-CoV-2, чтобы изучить, существует ли обусловленный полом риск цитокинового шторма и последующего повреждения тканей сердца при инфекции COVID-19.

Лекарства для лечения инфекции SARS-CoV-2

Были разработаны различные лекарства для лечения разных аспектов вирусного патогенеза и последующего иммунного ответа на него. Также было выработано понимание, на какой аспект патогенеза заболевания ориентированы данные лекарства – это поможет врачу узнать, когда их необходимо использовать. Лечение на ранних стадиях развития инфекционного процесса («фаза дыхания» на рис.1) направлено на подавление репликации вируса и усиление иммунного ответа хозяина в борьбе с вирусом. Когда иммунный ответ становится слишком сильным (фаза «сепсис/шок» на рис.1) и запускает цитокиновый шторм, влияющие на воспалительные цитокины иммуномодуляторы могут помочь снизить токсичность для органа-мишени. К сожалению, в настоящее время нет одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США лекарств для лечения SARS-CoV-2, также как нет и значимых данных рандомизированных исследований, которые поддержали бы какую-либо терапию из предложенных. Тем не менее, несколько многообещающих препаратов активно тестируются на пациентах. К ним относятся недавно объявленное многоцентровое рандомизированное исследование SOLIDARITY (ремдесивир, гидроксихлорохин), спонсируемое Всемирной организацией здравоохранения [51].

Ремдесивир, гидроксихлорохин и азитромицин являются антимикробными агентами, которые нацелены на раннюю (предсистемную) стадию развития инфекции. Ремдесивир — это препарат, который ориентирован на РНК-полимеразу и подавляет репликацию вируса. Имеются убедительные доказательства его эффективности против SARS-CoV-2, полученные *in vitro* [26]. Хотя данные рандомизированного исследования все ещё изучаются [51], сообщалось об отдельных случаях улучшения состояния пациентов после применения ремдесивира из гуманных соображений [80]. Одновременный приём лопинавира и ритонавира также ингибирует РНК-полимеразу. Такое лечение считалось многообещающим, пока

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован

недавно опубликованное исследование из Пекина не показало отсутствие существенных различий между экспериментальной и контрольной группами. Это означает, что, если эффект и присутствовал, то его было недостаточно, чтобы вызвать существенный клинический ответ [81]. Хлорохин традиционно использовался в качестве противомалярийного препарата, но показал целесообразную эффективность против SARS-CoV-2 *in vitro* [26]. Несравнительное исследование с участием 20 инфицированных COVID-19 пациентов, получавших лечение во Франции, показало эффективность комбинированного лечения азитромицином и гидроксихлорохином против SARS-CoV-2, что является более безопасным аналогом хлорохина [80]. Эти результаты повторились и в другом небольшом нерандомизированном исследовании [82]. Однако это были всего лишь нерандомизированные исследования с малой выборкой, в которых определение эффективности основывалось на скорости очищения организма от вируса (клиренсе вируса), а не на снижении смертности. В последовавшим за ними пробном рандомизированном исследовании в Шанхае сравнивались гидроксихлорохин и плацебо. Не было выявлено различий в скорости очищения организма от вируса [83]. Азитромицин является противомикробным антибактериальным средством. Однако было показано, что он ингибирует проникновение и тропизм вируса Зика для клеток головного мозга человека, а в прошлом предлагался в качестве вспомогательного средства лечения инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами [80, 81]. Поскольку как хлорохин и гидроксихлорохин, так и их приём с азитромицином приводит к удлинению скорректированного интервала QT (QTc), их использование, как по отдельности, так и в комбинации, следует контролировать на предмет возникновения кардиотоксичности [84].

Во вторую группу лекарственных препаратов входят иммуномодуляторы, которые воздействуют на причины возникновения гиперактивности иммунитета и цитокинового шторма, наблюдаемых на поздних стадиях развития инфекции COVID-19 [64]. В ранних исследованиях моноклональные антитела были отмечены как перспективное направление. Ингибиторы ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб показали эффективность на ранних стадиях развития заболевания и сейчас изучаются в рандомизированных исследованиях [51]. Другие лекарства, такие как меполизумаб (ингибитор белка CD147), экулизумаб (мишенью является система комплемента), адалимумаб (ингибитор ФНО- α) и препарат иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (ВВИГ) (насыщает Fc-рецепторы на макрофагах, ингибирует хемокины и цитокины) также направлены на снижение разрушительных реакций иммунного ответа [51]. Интересно, что параллельно исследуют и иммуностимулирующие агенты, которые выступают усилителями полезных сторон иммунного ответа. К ним относятся ИФН- β 1а, ингибиторы рецептора PD-1 и донорская реконвалесцентная плазма [51]. Существуют не только противоречивые данные касательно пользы использования глюкокортикоидов при ОРДС, вызванном COVID-19 [85], но и потенциальные доказательства их вреда, который выражается в снижении уровня вирусного клиренса при SARS и MERS [86] и в увеличении смертности при SARS-CoV2 [87].

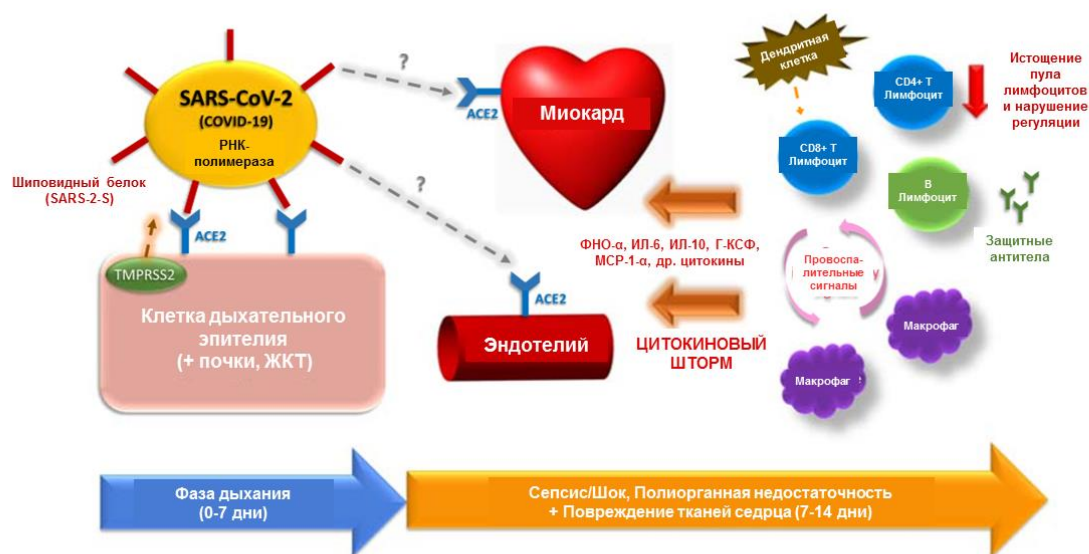


Рис. 1. Гипотеза патогенеза SARS-CoV-2 и иммунного ответа при повреждении сердечно-сосудистой системы. Для проникновения в клетку хозяина шиповидный белок (SARS-2-S) на поверхности вируса должен быть активирован клеточной сериновой протеазой TMPRSS2, которая синтезируется в большом количестве в клетках легких, почек и желудочно-кишечного тракта. А затем он взаимодействует с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), который также синтезируется в большом количестве в клетках дыхательного эпителия. Ранняя стадия развития инфекции характеризуется репликацией вируса и прямым повреждением клеток-мишеней из-за ACE2/TMPRSS2-опосредованного проникновения в них вируса. По мере развития инфекции провоспалительные сигналы усиливают выработку воспалительных цитокинов клетками приобретённого и врождённого иммунитетов, что приводит к цитокиновому шторму и повреждению многих органов.

Поскольку нет доказательств возникновения острого лимфоцитарного миокардита при повреждении сердечно-сосудистой системы, мы не можем рекомендовать применение глюкокортикоидов при повышенном уровне тропонина у пациентов с COVID-19. Рандомизированные испытания применения глюкокортикоидов и препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения в случаях тяжёлого протекания COVID-19 продолжаются [51].

Заключение

SARS-CoV-2 стал угрозой для здоровья во всем мире, и число инфицированных пациентов быстро растёт. Увеличение количества случаев повреждения тканей сердца наблюдается среди людей с тяжёлой формой течения инфекции. Механизм таких повреждений не ясен, но скорей всего он включает в себя повреждения, нанесённые как напрямую вирусом, так и провоспалительными цитокинами и хемокинами, выделяемыми клетками иммунной системы. К тому же на поздних стадиях инфекции запускается цитотоксический иммунный ответ. Иммунный ответ хозяина, как и причины возникновения цитокинового шторма в случае инфекции SARS-CoV-2, являются сложными. Значительное истощение пула клеток и нарушение регуляции работы Т-лимфоцитов может приводить к дисбалансу иммунной системы и вызывать её гиперактивность. На фоне цитокинового шторма могут возникать повреждения тканей сердца, аналогичные тем, которые наблюдаются при кардиотоксичности, вызванной терапией Т-клетками с химерными рецепторами. Лечение COVID-19 является бимодальным: одна группа лекарств применяется на ранних стадиях инфекции для подавления репликации вируса, другая группа влияет на иммуномодуляцию и используется на более поздней системной воспалительной стадии инфекции. С появлением технологии иммунологического фенотипирования отдельных клеток необходимо провести комплексные иммунологические обследования инфицированных пациентов, чтобы лучше изучить системные нарушения, вызванные инфекцией, и последующие повреждения сердечно-сосудистой системы. Требуется больше данных, чтобы помочь нам окончательно определить методы лечения и защиты сердечно-сосудистой системы при COVID-19.

Соблюдение этических норм

Конфликт Интересов Han Zhu, June Rhee, Paul Cheng, Sarah Waliany, Amy Chang, Ronald M. Witteles, Holden Maecker, Mark M. Davis, Patricia K. Nguyen и Sean M. Wu declare заявляют об отсутствии конфликта интересов..

Информированное согласие о соблюдении права человека и животных

Эта статья не содержит исследований с участием людей или животных, выполненных кем-либо из авторов.

Список литературы

Представляющие особый интерес документы, опубликованные недавно, были помечены следующим образом:

• Важные

•• Очень важные

1. 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.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–3
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490–502.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;6736(20):1–9.
6. Xu Z, Li S, Tian S, Li H, Kong L. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted. *Lancet*. 2020;395(10228):947–8.
7. •• 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;2019:3– 6 This article is of major importance because it demonstrates increased case fatality rates in COVID-19 patients with concomitant cardiovascular co-morbidities in a large cohort.
8. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;3099(20):19–20.
9. Zhang S, Diao MY, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the diamond princess cruise ship: a data-driven analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;93:201–4.
10. Driggin E, Madhavan M V., Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, BondiZoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020.
11. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020.
12. • Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *Eur Heart J*. 2020;1307800. This paper is of importance because it describes an example of fulminant myocarditis which can occur in association with COVID-19 infection.
13. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;10–2.
14. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. 2020.
15. •• Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with mortality in hospitalized patients with COVID19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;1–8. This paper is of major importance because it is the

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован

ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

first large retrospective study demonstrating cardiac injury as an independent predictor of mortality in COVID-19 infection.

16. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020.
17. Liu Y, Li J, Liu D, Song H, Chen C, Lv M, et al. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirus-infected patients with 1 cardiac injury.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020.
19. Waxman DA, Kanzaria HK, Schriger DL. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2538–41.
20. Ge X, Li J, Yang X, Chmura AA, Zhu G, Epstein H, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor parts of the experiments and analyses HHS public access. *Z Conduct Nat.* 2013;503(7477):535–8.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–9.
22. Taylor RL. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain Complexed with receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1950;10(10):1361–2.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Mü MA, Drosten C, Pö S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor article SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020.
24. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010 Dec 15;84(24):12658–64.
25. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635–64.
26. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* Springer Nature; 2020.
27. Qin C, Zhou L, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. *China Chuan J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
28. 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;2600(20):19–21.
29. Subbarao K, Roberts A. Is there an ideal animal model for SARS? *Trends Microbiol.* 2006;14(7):299–303.
30. van den Brand JMA, Haagmans BL, van Riel D, Osterhaus ADME, Kuiken T. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Path.* 2014;151:83–112.
31. Day CW, Baric R, Cai SX, Frieman M, Kumaki Y, Morrey JD, et al. A new mouse-adapted strain of SARS-CoV as a lethal model for evaluating antiviral agents in vitro and in vivo. *Virology.* 2009;395(2):210–22.
32. Larsson M, Messmer D, Somersan S, Fonteneau J-F, Donahoe SM, Lee M, et al. Requirement of mature dendritic cells for efficient activation of influenza A-specific memory CD8 + T cells. *J Immunol.* 2000;165(3):1182–90.
33. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, Reading P, Brooks A, Shortman K, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell population are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(23):8670–5.

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован

ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

34. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res.* 2014;59(1–3): 118–28. *Curr Cardiol Rep* (2020) 22:32 Page 7 of 9 32
35. Cerwenka A, Morgan TM, Dutton RW. Naive, effector, and memory CD8 T cells in protection against pulmonary influenza virus infection: homing properties rather than initial frequencies are crucial. *J Immunol.* 1999;163(10):5535–43.
36. Cerwenka A, Morgan TM, Harmsen AG, Dutton RW. Migration kinetics and final destination of type 1 and type 2 CD8 effector cells predict protection against pulmonary virus infection. *J Exp Med.* 1999;189(2):423–34.
37. Saha B, Jyothi Prasanna S, Chandrasekar B, Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon γ . *Cytokine.* 2010;50(1):1–14.
38. Román E, Miller E, Harmsen A, Wiley J, Von Andrian UH, Huston G, et al. CD4 effector T cell subsets in the response to influenza: heterogeneity, migration, and function. *J Exp Med.* 2002;196(7): 957–68.
39. Luo W, Hong Y, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with coronavirus pneumonia (COVID-19). *PrePrints.* 2020;1–14.
40. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189(4):648–51.
41. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *medRxiv.* 2020;2020.02.16.20023903.
42. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020;2019:1–14.
43. • Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;0(0):1–14 This paper is of importance because it describes changes in immune cell subsets in patients with COVID-19 throughout the course of infection.
44. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;1.
45. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4⁺ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010;84(3):1289–301.
46. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto-Tellez M. Elucidating the molecular physiopathology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients. *Virus Res.* 2009;145(2):260–9.
47. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(2):123–34.
48. Baas T, Taubenberger J, Chong P, Chui P, Katze M. SARS-CoV virus-host interactions and comparative etiologies of acute respiratory distress syndrome as determined by transcriptional and cytokine profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *J Interf Cytokines Res.* 2006;26(5):309–17.
49. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95–103.
50. Cao Z, Liu L, Du L, Zhang C, Jiang S, Li T, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virol J.* 2010;7(1):299.
51. Overview of planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19. *IEICE ESS Fundam Rev.* 2020;13(3):177.

52. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;2600(20):1–7.
53. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Interaction of coxsackievirus B3 with the full length coxsackievirus-adenovirus receptor. *Nat Struct Biol.* 2001;8(10):874–8.
54. Zanatta A, Carturan E, Rizzo S, Basso C, Thiene G. Story telling of myocarditis. *Int J Cardiol.* 2019;294:61–4.
55. Razzano D, Fallon JT. Myocarditis: somethings old and something new. *Cardiovasc Pathol.* 2020;44.
56. Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S, Kyllönen AP, Vihko PT. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J Pathol.* 2001;193(1):134–40.
57. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2019;2020(20):2019–20.
58. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2611–8.
59. Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, Laracy J, Bondi-zoccai G, Tyler S, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020.
60. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;(February):1–4.
61. Xu X, Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(2):119–22.
62. Wang Y-D, Sin W-YF XG-B, Yang H-H, Wong T-Y, Pang X-W, et al. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *J Virol.* 2004;78(14):7861.
63. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78– 80.
64. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;6736(20):19–20.
65. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(25):3099–108.
66. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. 2020;
67. Clyne AM, Zhu H, Edelman ER. Elevated fibroblast growth factor2 increases tumor necrosis factor- α induced endothelial cell death in high glucose. *J Cell Physiol.* 2008 Oct;217(1):86–92.
68. Jarrah AA, Schwarskopf M, Wang ER, LaRocca T, Dhume A, Zhang S, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. *Apoptosis.* 2018;23(1):79–91.
69. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;(xxxx):19–20.
70. Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4921–30.

71. De Bourcy CFA, Lopez Angel CJ, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):1105–10.
72. Wang C, Liu Y, Xu LT, Jackson KJL, Roskin KM, Pham TD, et al. Effects of aging, Cytomegalovirus infection, and EBV infection on human B cell repertoires. *J Immunol*. 2014;192(2):603–11.
73. Govaert TM, Thijs CM, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 1994;272(21):1661–5.
74. 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):507–13.
75. Klein SL, Poland GA. Personalized vaccinology: one size and dose might not fit both sexes. *Vaccine*. 2013;31(23):2599–600.
76. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(6):627–38.
77. Di Florio DN, Sin J, Coronado MJ, Atwal PS, Fairweather D. Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol*. 2020;(September 2019):101482.
78. Robinson DP, Lorenzo ME, Jian W, Klein SL. Elevated 17 β estradiol protects females from influenza a virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses. *PLoS Pathog*. 2011;7(7).
79. Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jovic V, Dekker CL, Thiebaut R, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(2):869–74.
80. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
81. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.
82. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
83. Chen J, Liu D, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Zhejiang Univ Med Sci*. 2020;(March):3–8.
84. Hancox JC, Vieweg WVR, Hasnain M, Crouse ELB, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(5):155–65.
85. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China, *JAMA Intern Med* 2020;1–10.
86. Hui DS. Systemic corticosteroid therapy may delay viral clearance in patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):700–1.
87. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.