УДК 616-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-163-172

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ГРИППЕ И COVID-19: ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ

М.В. Зыков^{1,3,4}, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Российская Федерация, 350063; ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Туапсинская ул., 1, Сочи, Российская Федерация, 354057

Основные положения

• Пандемия новой коронавирусной инфекции определяет необходимость обязательной вакцинации пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в частности после инфаркта миокарда, не только против COVID-19, но и гриппа, что является важным условием предотвращения дальнейшего роста смертности. При этом до сих пор сохраняется низкий процент охвата населения вакцинацией, что требует детального разбора не только клинической составляющей данной проблемы, но и патогенетической. Понимание врачом наиболее всесторонних аспектов проблемы позволит еще до получения данных специально спланированных исследований ускорить достижение успехов в лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Резюме

Настоящий обзор содержит современные данные о связи вирусных инфекций с повышением частоты развития сердечно-сосудистых катастроф, а также о роли вакцинации в улучшении прогноза острого коронарного синдрома. Поиск литературы проведен на сайтах кардиологических обществ, а также в базах данных PubMed, EMBASE, eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов: «грипп», «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)», «вакцинация», «SARS-CoV-2», «острый коронарный синдром». Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019) определяет необходимость обязательной вакцинации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не только против COVID-19, но и гриппа. Важность этого мероприятия, как явного условия предотвращения дальнейшего роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, не должна вызывать сомнений. При этом до сих пор сохраняющийся низкий процент охвата населения вакцинацией способствует росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова

Вакцинация • Грипп • Новая коронавирусная инфекция • Острый коронарный синдром

Поступила в редакцию: 27.08.2022; поступила после доработки: 22.09.2022; принята к печати: 12.10.2022

PATHOGENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN INFLUENZA AND COVID-19: VACCINATION ISSUES

M.V. Zykov^{1,3,4}, O.L. Barbarash^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation, 650029; ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, Russian Federation, 350063; ⁴ State Hospital №4 of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Territory, 1, Tuapsinskaya St., Sochi, Russian Federation, 354057

Для корреспонденции: Михаил Валерьевич Зыков, mvz83@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Mikhail V. Zykov, mvz83@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The new coronavirus infection necessitates mandatory vaccination of patients at high cardiovascular risk (in particular after myocardial infarction), including both COVID-19 vaccine and influenza vaccine, which represent an important condition for reducing mortality. At the same time, vaccination coverage among the population is still low, thus requiring a detailed analysis of clinical and pathogenetic components of this problem. The doctor's understanding of the most complex aspects of the problem will help achieve positive outcome in the treatment of patients who suffered from myocardial infarction, even before acquiring the data of specially planned studies.

Abstract

This review contains current data on the relationship of viral infections with an increase in the incidence of cardiovascular diseases, as well as on the role of vaccination in improving the prognosis after myocardial infarction. The literature search was carried out by using the websites of cardiological societies, as well as the PubMed, EMBASE, eLibrary databases using the following keywords: flu, influenza, new coronavirus infection, SARS-CoV2, COVID-19, vaccination, acute coronary syndrome. The pandemic of COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) dictates the need for urgent vaccination against COVID-19 and influenza in patients with cardiovascular diseases. The importance of this measure, as a clear condition in preventing further increase in mortality from cardiovascular diseases, should not be doubted. At the same time, the still remaining low percentage of vaccinations is one of the causal factors of high rates of morbidity and mortality from cardiovascular pathology.

Keywords

Vaccination • Influenza • COVID-19 • Acute coronary syndrome

Received: 27.08.2022; received in revised form: 22.09.2022; accepted: 12.10.2022

Список сокращений

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа	COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (COroNaVIrus Disease 2019)
АТ – ангиотензин	SARS- – коронавирус 2-го типа, вызывающий
ИМ – инфаркт миокарда	CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)
ОКС – острый коронарный синдром	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) привлекают внимание врачей, ученых и властей в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и экономическим ущербом. Особую важность данная проблема приобрела в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COroNaVIrus Disease 2019, COVID-19). Именно пандемия COVID-19 перечеркнула достигнутые ранее системой здравоохранения успехи в снижении смертности, и с 2020 г. зарегистрирован колоссальный рост как общей, так и кардиоваскулярной смертности [1, 2]. В новых условиях требуется быстрое и масштабное выполнение ряда специальных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости COVID-19 и смертности от ССЗ.

Наиболее эффективной и быстродействующей в таких условиях мерой, которая поможет остановить вышеописанную катастрофу, является не только сохранение всех видов первичной, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, но и активная вакцинация не только против COVID-19, но и гриппа [3]. Связь респираторных ви-

русных инфекций, в том числе гриппа с обострением ряда ССЗ, известна давно. Высокую актуальность этой проблеме придают данные о многократном росте заболеваемости гриппом за последние 10 лет [4]. Ряд исследователей выявили, что ежегодные эпидемии гриппа приводят к значительному росту частоты сердечно-сосудистых событий и смертей [5, 6]. По результатам метаанализа D. Caldeira и соавт. (2019), риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в первые 3 дня заболевания гриппом возрастал в 5,79 раза, через 4–7 дней – в 4,52 раза [7]. Проведенный в 2020 г. анализ крупной базы данных, охватывающей 9% населения Соединенных Штатов Америки, показал, что каждый восьмой пациент, госпитализированный по поводу лабораторно подтвержденного гриппа, к моменту выписки имел острое ССЗ, из которых в 31% случаев требовалась интенсивная терапия, а в 7% случаях зарегистрирован фатальный исход [8]. При этом у больных, уже имевших ССЗ, риск развития сердечно-сосудистых событий [8] и смертельных исходов [9] на фоне заболевания гриппом оказался достоверно выше.

Результаты многих наблюдательных исследований показали, что вакцинация против гриппа ассоциирована со снижением сердечно-сосудистой смертности, особенно у пациентов высокого риска [10, 11]. Все это подтверждено в тайваньском исследовании (2019) снижением в течение 180 дней риска развития общей смертности на 18%, риска развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти – на 16% [12]. Также M. Barnes и коллеги (2015) продемонстрировали, что вакцинация против гриппа снижает риск развития ИМ в течение года у пациентов с ССЗ на 29% [13]. По данным ранее упомянутого метаанализа D. Caldeira и соавт. (2019), риск развития ИМ после вакцинации в течение первых 4 недель уменьшался на 16% [7].

Подобные данные послужили основанием для внедрения вакцинации против гриппа в мероприятия, направленные на вторичную профилактику ССЗ. Так, в Соединенных Штатах Америки еще в 2012 г. вакцинации против гриппа в качестве вторичной профилактики ССЗ присвоен I класс рекомендаций с уровнем доказательности B [14]. В российских и европейских клинических рекомендациях важность вакцинации подчеркнута как для пациентов с хроническими ССЗ, например со стабильной ишемической болезнью сердца, так и больных острым коронарным синдромом (ОКС) [15–19].

В настоящее время в инструкциях к вакцинам нет четких указаний о допустимых сроках их применения после ИМ. С одной стороны, острые неинфекционные заболевания являются временным противопоказанием к вакцинации. С другой стороны, в одних указано, что вакцинация возможна только после выздоровления, в других – не ранее чем через 2–4 недели после выздоровления. Однако совсем недавно, на Европейском конгрессе кардиологов 2021 г., были представлены и в настоящее время уже опубликованы в журнале *Circulation* результаты исходов вакцинации против гриппа у пациентов в первые трое суток после ИМ (в пределах 72 ч). Данное шведское исследование продолжалось с 2016 по 2020 г., в группу плацебо были включены 1 260, в группу вакцинации – 1 272 пациента. Через год авторы констатировали в группе вакцинации снижение как общей ($p = 0,01$), так и сердечно-сосудистой ($p = 0,014$) смертности на 41%, частота достижения первичной конечной точки (смерть, ИМ, тромбоз стента) к 12-му мес. снизилась на 28% ($p = 0,04$) [20].

Несмотря на четкие, однозначные показания к вакцинации, например, в Соединенных Штатах Америки в 2020 г. привились лишь 67,3% пациентов с атеросклеротическими ССЗ, что катастрофически ниже целевого показателя – 90%. Среди же населения с атеросклеротическими ССЗ и наличием как минимум четырех факторов высокого сердечно-сосудистого риска от ежегодной вакцинации против

гриппа отказались 59,7% лиц [21]. При этом основными причинами недостижения необходимых целевых показателей по вакцинации, по данным P. Bhugra и коллег (2021) от имени Американской ассоциации сердца, являются взаимодействие социально-демографических факторов, включая возраст, страховой статус, доступность медицинской помощи, уровень образования и дохода, а также поведенческие факторы, такие как восприятие населением эффективности и безопасности вакцины. Авторы подчеркивают, что многоуровневые стратегии повышения осведомленности об эффективности и безопасности вакцины, а также усилия по росту доступности крайне необходимы для популяции пациентов с ССЗ. Важно отметить, что в контексте продолжающегося кризиса в области здравоохранения, связанного с пандемией COVID-19, увеличение использования вакцины против гриппа имеет еще большее значение для предотвращения одновременной эпидемии, а уроки, извлеченные из повышения эффективности вакцинации против гриппа у пациентов с ССЗ, скорее всего, послужат основой для усилий по вакцинации против COVID-19 [21, 22].

Данные о роли вакцинации против COVID-19 во вторичной профилактике кардиоваскулярных событий в доступной литературе отсутствуют. Однако, учитывая доказанную связь ССЗ с COVID-19 и вышеприведенные данные о вакцинации против гриппа, стоит предполагать ее эффективность и у пациентов после ОКС.

Накопившиеся данные позволяют однозначно установить связь COVID-19 с ОКС. Наиболее масштабной выборкой, вероятно, является шведский регистр, в который были включены 86 742 больных коронавирусной инфекцией. Риск ИМ, по результатам данного регистра, увеличивается в 8,44 раза (5,45–13,08) в первую неделю заболевания, в 2,56 раза (1,31–5,01) во вторую неделю и в 1,62 раза (0,85–3,09) в 3-ю и 4-ю недели [23]. По данным датского регистра, риск развития ИМ в течение месяца после выявления заболевания вырастает в 3,4 раза. При этом, как и в предыдущем исследовании, риск развития ИМ наиболее высокий в ближайшее время от начала заболевания [24]. Стоит отметить, что неоспоримым преимуществом приведенных регистров является анализ данных не только госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов, но и всех больных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Другие исследователи анализировали частоту развития ИМ у больных, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции. Несмотря на то что госпитализации подвергаются лица с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, в работе получены более скромные результаты. Так, по данным S. Bilaloglu и соавт. (2020), в США частота развития ИМ на госпиталь-

ном этапе составила 8,9% [25]. В итальянском исследовании частота развития ОКС оказалась неожиданно низкой – 1,1% [26].

В настоящее время патогенез ОКС на фоне COVID-19 до конца неясен, однако обсуждаются несколько потенциальных механизмов, в том числе повреждение эндотелия, склонность к тромбообразованию и воспаление. При этом стоит отметить, что данные процессы тесно взаимосвязаны и образуют порочный круг.

Известно, что нарушение функции эндотелия ведет к развитию ОКС ввиду вазоконстрикции, воспаления и тромбообразования [27]. Механизм повреждения эндотелия и нарушения его функции при COVID-19 многогранен. Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) способен оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий, что ведет к эндотелиту и его дисфункции [28]. Однако помимо прямого повреждающего действия вирус оказывает негативное влияние на эндотелий посредством связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ2) [29], который является природным антагонистом ангиотензина 2 (АТ2) – вазоактивного пептида, ответственного за системную вазоконстрикцию и стимуляцию высвобождения альдостерона [30]. Именно АТ2 присваивают ряд основных отрицательных воздействий на сердечно-сосудистую систему, в том числе развитие ИМ [31]. АПФ2 ингибирует АТ2 двумя способами. Во-первых, АПФ2 катализирует деградацию ангиотензинов I и II с образованием ангиотензинов 1-9 и 1-7 соответственно [32]. Во-вторых, ангиотензины 1-9 и 1-7 сами по себе являются биологически активными пептидами, участвующими в ингибировании активности АТ2 [33]. Также показано, что ангиотензин 1-7, воздействуя на MAS-рецепторы, играет защитную роль при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, тромбозах, сосудистых нарушениях при метаболическом синдроме, аритмиях, атеросклерозе, гипертрофии и фиброзе миокарда [34]. SARS-CoV-2 приостанавливает работу АПФ2 несколькими способами. Так, связываясь с АПФ2 S-белком для проникновения в клетку, SARS-CoV-2 блокирует его естественные функции. Помимо этого, связанный с вирусом АПФ2 подвергается эндоцитозу, что значительно уменьшает его количество на поверхности клеток. Эндоцитоз связанных с вирусом АПФ2 в свою очередь также ведет к снижению экспрессии АПФ2 на поверхности клетки. Стоит отметить, что SARS-CoV-2 активирует ADAM-17 (a disintegrin and metalloprotease 17), который способствует откреплению АПФ2 от клетки [32]. Таким образом, на эндотелиальной стенке резко снижаются количество и активность АПФ2, а соответственно, его защитная функция, что может играть значительную роль в повреждении эндоте-

лия. Данную гипотезу подтверждают результаты экспериментов, в которых у нокаутированных по гену АПФ2 мышей, а также при применении ингибиторов АПФ2 выявлено повышение риска развития ИМ, гипертензии, фиброза миокарда, воспаления, микрососудистых осложнений и окислительного стресса [33].

Второй возможной причиной увеличения рисков развития ОКС при COVID-19 может являться системный воспалительный ответ. Важная роль воспаления в развитии и течении атеросклероза обсуждается давно [35]. Известно, что все вирусные инфекции сопровождаются выработкой цитокинов посредством активации макрофагов, натуральных киллеров и других иммунокомпетентных клеток [36]. У больных COVID-19 выявлены высокие уровни интерлейкинов 1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α , а также высокая частота развития цитокинового шторма [37]. Однако имеются данные, что цитокиновый ответ при SARS-CoV-2 отличается от такового при других респираторных вирусах, что может объяснять высокую частоту развития агрессивного воспалительного ответа. Так, определена SARS-CoV-2-специфическая дисрегуляция ответа интерферона 1-го типа и его нижестоящих цитокиновых сигнатур, что и может потенцировать развитие цитокинового шторма [38]. В отличие от летучих мышей у людей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается достаточно длительный период «подготовки» иммунной системы к ответу, что приводит к позднему повышению продукции интерферона 1 и в последующем к его длительному сохранению на высоком уровне [39]. Таким образом, SARS-CoV-2 успевает ускользнуть от защитной системы организма человека вначале заболевания с развитием в последующем агрессивного воспаления. Стоит отметить, что источником цитокинов служат не только иммунокомпетентные клетки. Поврежденный эндотелий является самостоятельным источником выработки цитокинов и вносит огромный вклад в агрессивное течение воспаления [40]. Таким образом, формируется порочный круг «дисфункция эндотелия – воспаление».

Еще один важный патогенетический компонент развития ОКС при COVID-19 – повышение риска тромбообразования. Предполагается, что с увеличением рисков тромбообразования при COVID-19 связаны активации и тромбоцитов, и системы коагуляции, а также повреждение эндотелия. Данные изменения имеют сложную природу и могут быть вызваны прямым (повреждение эндотелия, изменение активности тромбоцитов) или опосредованным (изменение активности ренин-ангиотензиновой системы, вторичное повреждение эндотелия) влиянием SARS-CoV-2, а также активацией системы воспаления. Так, показано, что тромбоциты активируются при связывании SARS-CoV-2 с АПФ2

тромбоцитов [41]. Активированные тромбоциты в свою очередь выступают источником гранул с факторами свертывания V и VIII [42], что вовлекает в процесс систему коагуляции и еще более усиливает тромбообразование. Ангиотензины, уровни и соотношение которых резко меняются при COVID-19, также играют важную роль в тромбообразовании. Так, AT2 активирует тромбоциты и ведет к увеличению экспрессии ингибитора активации плазминогена 1-го типа в эндотелиоцитах с последующим снижением фибринолиза [43]. AT1-7, напротив, затрудняет высвобождение ингибитора активации плазминогена 1-го типа из клеток. Таким образом, снижение уровня AT1-7, характерное для COVID-19, ассоциировано с увеличением высвобождения ингибитора активации плазминогена 1-го типа и, как следствие, усилением коагуляции. Роль поврежденного эндотелия в индуцировании тромбообразования сложно переоценить. В норме эндотелий продуцирует ингибиторы синтеза и активности тромбина, играя важную роль в балансе коагуляции и фибринолиза [44]. Как уже упоминалось ранее, SARS-CoV-2 и мощное воздействие провоспалительных цитокинов повреждают эндотелий. Поврежденный эндотелий приобретает протромботический фенотип, синтезируя целый пул веществ, усиливающих тромбообразование. К ним в частности относятся тканевой фактор, тельца Вайбеля – Паладе с фактором фон Виллебранда, P-селектином, играющие важную роль в адгезии тромбоцита к эндотелию [45]. Также поврежденный эндотелий характеризуется снижением противосвертывающей активности. Показано, что под действием провоспалительных цитокинов происходит подавление экспрессии тромбомодулина. Известно, что тромбомодулин связывает тромбин, усиливает активность природного антикоагулянта протеина С и катализирует ингибирование тромбина антитромбином [46]. При COVID-19 также зарегистрированы увеличение выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 и снижение продукции тканевого активатора плазминогена, вызывающего фибринолиз [47]. Нельзя недооценить роль системы комплемента в развитии тромбоза. Доказано, что AT2 может потенцировать высвобождение многих компонентов комплемента эндотелиоцитами [48]. Факторы комплемента в свою очередь активируют тромбоциты и тромбообразование. Важность системы комплемента именно при ОКС подтверждена данными исследований, в которых выявлена прямая связь уровня комплемента C3a с ОКС [49]. Стоит отметить, что тромбозы при COVID-19 образуются не только в венах и артериях, но и микрососудистом русле [50]. Таким образом, гиперкоагуляция может обуславливать определенный процент развития ИМ даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий [51].

Важнейшую роль нарушений коагуляции в течении COVID-19 подтверждают результаты вскрытий пациентов, погибших от COVID-19: более чем у 70% лиц выявлен синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [52].

Другими причинами развития ОКС в остром периоде COVID-19 могут являться дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне гипоксии ввиду повреждения легочной ткани [53]; активация симпатической системы со стресс-индуцированным выбросом в кровь катехоламинов, ведущая к вазоспазму, гипоперфузии/ишемии миокарда и развитию жизнеугрожающих аритмий [54]; электролитный дисбаланс (в частности гипокалиемия), приводящий к развитию тахикардии [47].

Вышеописанные изменения могут потенцировать развитие ОКС в ближайшие несколько недель после заболевания COVID-19. Однако в настоящее время знания об отсроченных осложнениях коронавирусной инфекции еще недостаточны. С учетом участия поврежденного эндотелия в ключевых звеньях формирования атеросклероза нельзя исключить потенцирование системного атерогенеза после коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых катастроф в отдаленном периоде, особенно у предрасположенных к этому индивидуумов. Это подтверждают недавно опубликованные данные регистра «АКТИВ SARS-CoV-2» (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), включающие результаты наблюдения за пациентами в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19. Авторы констатировали нарастающую частоту новых случаев ИМ с 3-го по 6-й мес. наблюдения. Основная доля всех летальных исходов в постгоспитальном периоде пришлась на первые три месяца (1,9 против 0,2% в последующие 4–6 мес. наблюдения), а наиболее частой причиной смерти явился ОКС (каждый пятый случай) [55].

Исходя из вышеизложенного крайне важным представляется не допустить проникновение SARS-CoV-2 в клетку человека путем его раннего распознавания. SARS-CoV-2 способен ускользать от врожденного иммунитета человека. Адаптивный же иммунный ответ начинает играть значимую роль не ранее чем через 96 ч после инфицирования, а в полной мере лишь через 7–14 суток. Если организм не может выработать сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, баланс будет смещен в сторону гиперактивации врожденного иммунитета, что не всегда приводит к элиминации вируса, но практически всегда вызывает обширное повреждение здоровой ткани. Существуют множество обстоятельств (позднее обращение, задержки в диагностике и т. д.), которые делают невозможным своевременное специфическое лечение COVID-19.

Таким образом, нам представляется крайне важ-

ным при встрече с SARS-CoV-2 уже иметь специфический иммунитет. В настоящее время наиболее эффективный и безопасный метод его приобретения – вакцинация против коронавирусной инфекции [56]. Существующие данные о снижении частоты развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности после вакцинации против гриппа [57] позволяют предположить положительные результаты и в отношении вакцинации против COVID-19. Безусловно, эта гипотеза требует отдельного исследования, особенно в свете имеющихся данных о возможном влиянии некоторых вакцин на риск развития ИМ и миокардита [58, 59].

Конфликт интересов

М.В. Зыков заявляет об отсутствии конфликта

Информация об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; доцент кафедры медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация; врач-кардиолог отделения кардиологии № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Сочи, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0954-9270

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ZMB – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

интересов. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. №1144-р).

Author Information Form

Zykov Mikhail V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation; Cardiologist at the Cardiology Department No. 1, State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No. 4” of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Territory, Sochi, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0954-9270

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Dean of the Faculty of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Contribution Statement

ZMV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsang F.H., Chan W.C.C., Cho W.C.S., Yu A.C.S., Yim A.K.Y., Chan A.K.C., Ng L.P.W., Wong Y.K.E., Pei X.M., Li M.J.W., Wong S.C. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(7):877-88. doi:10.1080/14787210.2021.1863146.

2. Российский статистический ежегодник. 2021. М.; 2021. 692 с.
3. Бойцов С. COVID-19 - серьезный фактор риска для сердца. Режим доступа: <https://cardioweb.ru/news/item/3201-akademik-ran-sergej-bojctsov-covid-19-sereznyj-faktor-riska-dlya-serdtsa> (дата обращения 12.05.2022)
4. Disease Burden of Flu. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (accessed 14.12.2021).
5. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1:274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433
6. Arora A., Rout A., Satya K. Cardiovascular disease burden of influenza syndrome: national trends and outcomes from a United States population study from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1794. doi:10.1016/S0735-1097(19)32400-3.
7. Caldeira D., Rodrigues B., David C., Costa J., Pinto F.J., Ferreira J.J. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1211-17. doi:10.1080/14760584.2019.1690459.
8. Chow E.J., Rolfes M.A., O'Halloran A., Anderson E.J., Bennett N.M., Billing L., Chai S., Dufort E., Herlihy R., Kim S., Lynfield R., McMullen C., Monroe M.L., Schaffner W., Spencer M., Talbot H.K., Thomas A., Yousey-Hindes K., Reed C., Garg S. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults. *Ann Intern Med.* 2020;173:605-613. doi: 10.7326/M20-1509.
9. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S., Cohen C., Gran J.M., Schanzer D., Cowling B.J., Wu P., Kyncl J., Ang L.W., Park M., Redlberger-Fritz M., Yu H., Espenhain L., Krishnan A., Emukule G., van Asten L., Pereira da Silva S., Aungkulanan S., Buchholz U., Widdowson M.A., Bresee J.S.; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391:1285-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17) 33293-2.
10. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., Ciszewski A., Vakili H., Hoffman E.B., Farkouh M.E., Cannon C.P. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310:1711-20. doi:10.1001/jama.2013.279206.
11. Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., Sukonthasarn A. I Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32:1730-1735. doi:10.1093/eurheartj/ehr004.
12. Wu H.H., Chang Y.Y., Kuo S.C., Chen Y.T. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders—A propensity score-matched follow-up study. *PLoS ONE.* 2019;14(7): e0219172. doi: 10.1371/journal.pone.0219172.
13. Barnes M., Heywood A.E., Mahimbo A., Rahman B., Newell A.T., Macintyre C.R. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101:1738-47. doi: 10.1136/heart.jnl-2015-307691.
14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L., King S.B. 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.L., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith C.R. Jr., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Williams S.V.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC.* 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
16. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
17. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
18. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021; 42: 32273337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
19. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
20. Fröbert O., Götberg M., Erlinge D., Akhtar Z., Christiansen E.H., MacIntyre C.R., Oldroyd K.G., Motovska Z., Erglis A., Moer R., Hlinomaz O., Jakobsen L., Engström T., Jensen L.O., Fallesen C.O., Jensen S.E., Angerås O., Calais F., Käregren A., Lauermann J., Mokhtari A., Nilsson J., Persson J., Stalby P., Islam A.K.M.M., Rahman A., Malik F., Choudhury S., Collier T., Pocock S.J., Pernow J. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation.* 2021;144(18): 1476-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.
21. Grandhi G.R., Mszar R., Vahidy F., Valero-Elizondo J., Blankstein R., Blaha M.J., Virani S.S., Andrieni J.D., Omer S.B., Nasir K. Sociodemographic disparities in influenza vaccination among adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States. *JAMA Cardiol.* 2021;6:87-89. doi:10.1001/jamacardio.2020.3978.
22. Bhugra P., Grandhi G.R., Mszar R., Satish P., Singh R., Blaha M., Blankstein R., Virani S.S., Cainzos-Achirica M., Nasir K. Determinants of Influenza Vaccine Uptake in Patients With Cardiovascular Disease and Strategies for Improvement. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019671. doi:10.1161/JAHA.120.019671.
23. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A.M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet.* 2021;398(10300):599-607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
24. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C., Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Jensen J.U.S., Fralick M., Schou M., Lamberts M., Gerds T., Fosbøl E.L., Phelps M., Kragholm K.H., Andersen M.P., Køber L., Torp-Pedersen C., Solomon S.D., Gislason G., Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809.
25. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., Iturrate E., Hochman J., Berger J.S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* 2020;324(8):799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
27. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
28. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
29. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

30. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505-53. doi:10.1152/physrev.00023.2016.
31. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ангиотензин II и инфаркт миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;3:105-10.
32. Wang K., Gheblawi M., Oudit G.Y. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation.* 2020;142(5):426-428. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
33. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118:1313-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
34. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2580. doi:10.15829/1728-8800-2020-2580
35. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells.* 2021;10:951. doi:10.3390/cells10040951.
36. Dhama K., Patel S.K., Pathak M., Yatoo M.I., Tiwari R., Malik Y.S., Singh R., Sah R., Rabaan A.A., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;37:101-755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755
37. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020;11(2):50-61. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
38. Olbei M., Hautefort L., Modos D., Treveil A., Poletti M., Gul L., Shannon-Lowe C.D., Korcsmaros T. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front. Immunol.* 2021;12:629193. doi: 10.3389/fimmu.2021.629193.
39. Dua D., Yadav M., Jetley P., Dua R. Covid-19: Immunological lessons from bats, pangolins and old coronaviruses; and how we can apply them in a timely way for a better outcome. Preprints 2020, 2020040071. doi:10.20944/preprints202004.0071.v1.
40. Голога А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А., Щербак С.Г. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(2):83-102. doi:10.17816/clinpract71351.
41. Zhang S., Liu Y., Wang X., Yang L., Li H., Wang Y., Liu M., Zhao X., Xie Y., Yang Y., Zhang S., Fan Z., Dong J., Yuan Z., Ding Z., Zhang Y., Hu L. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):120. doi:10.1186/s13045-020-00954-7.
42. Golebiewska E.M., Poole A.W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29(3):153-62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003.
43. Nakamura S., Nakamura I., Ma L., Vaughan D.E., Fogo A.B. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int.* 2000;58:251-259. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00160.x
44. Theofilis P., Sigris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(7):781. doi:10.3390/biomedicines9070781.
45. McCormack J.J., Silva M.L., Ferraro F., Patella F., Cutler D.F. Weibel-Palade bodies at a glance. *J Cell Sci.* 2017;130(21):3611-17. doi: 10.1242/jcs.208033.
46. Anastasiou G., Gialeraki A., Merkouri E., Politou M., Travlou A. Thrombomodulin as a regulator of the anticoagulant pathway: Implication in the development of thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012;23(1):1-10. doi:10.1097/MBC.0b013e32834cb271.
47. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi:10.3390/jcm9051417.
48. Shagdarsuren E., Wellner M., Braesen J.H., Park J.K., Fiebeler A., Henke N., Dechend R., Grätze P., Luft F.C., Müller DN. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res.* 2005;97:716-24. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.0000182677.89816.38
49. Rawish E., Sauter M., Sauter R. Complement, inflammation and thrombosis. *J Pharmacol.* 2021;178:2892-904. doi: 10.1111/bph.15476.
50. McFadyen J.D., Stevens H., Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ. Res.* 2020;127(4):571-87. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447.
51. Guagliumi G., Sonzogno A., Pescetelli I., Pellegrini D., Finn A.V. Microthrombi and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in COVID-19. *Circulation* 2020;142:804-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049294.
52. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367-369. doi:10.1038/s41422-020-0327-4.
53. Guzik T., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sgalliooco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
54. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1798-1800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
55. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
56. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 от 28.12.2021. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/documents/14-ot-27-12-2021.html> (дата обращения 14.07.2021)
57. Clar C., Oseni Z., Flowers N., Keshkar-Jahromi M., Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD005050. doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3.
58. Aye Y.N., Mai A.S., Zhang A., Lim O.Z.H., Lin N., Ng C.H., Chan M.Y., Yip J., Loh P.H., Chew N.W.S. Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM.* 2021;hcab252. doi: 10.1093/qjmed/hcab252.
59. Almas T., Rehman S., Mansour E., Khedro T., Alansari A., Malik J., Alshareef N., Nagarajan V.R., Al-Awaid A.H., Alsufyani R., Alsufyani M., Rifai A., Alzahrani A., Nagarajan D.R., Abdullatif T., Gunasaegaram V., Alzadjali E., Subramanian A., Rahman A., Sattar Y., Galo J., Virk H.U.H., Alraies M.C. Epidemiology, clinical ramifications, and cellular pathogenesis of COVID-19 mRNA-vaccination-induced adverse cardiovascular outcomes: A state-of-the-heart review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;149:112843. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112843

REFERENCES

1. Tsang F.H., Chan W.C.C., Cho W.C.S., Yu A.C.S., Yim A.K.Y., Chan A.K.C., Ng L.P.W., Wong Y.K.E., Pei X.M., Li M.J.W., Wong S.C. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(7):877-88. doi:10.1080/14787210.2021.1863146.
2. Russian Statistical Yearbook 2021. Moscow; 2021. 692 p. (In Russian)
3. Boytsov S. COVID-19 is a serious risk factor for the heart. [Available at: <https://cardioweb.ru/news/item/3201-akademik->

ran-sergej-bojtsov-covid-19-sereznyj-faktor-riska-dlya-serdtsa (accessed 12.05.2022) (In Russian)

4. Disease Burden of Flu. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (accessed 14.12.2021).

5. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1:274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433

6. Arora A., Rout A., Satya K. Cardiovascular disease burden of influenza syndrome: national trends and outcomes from a United States population study from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1794. doi:10.1016/S0735-1097(19)32400-3.

7. Caldeira D., Rodrigues B., David C., Costa J., Pinto F.J., Ferreira J.J. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1211-17. doi:10.1080/14760584.2019.1690459.

8. Chow E.J., Rolfes M.A., O'Halloran A., Anderson E.J., Bennett N.M., Billing L., Chai S., Dufort E., Herlihy R., Kim S., Lynfield R., McMullen C., Monroe M.L., Schaffner W., Spencer M., Talbot H.K., Thomas A., Yousey-Hindes K., Reed C., Garg S. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults. *Ann Intern Med.* 2020;173:605-613. doi:10.7326/M20-1509.

9. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S., Cohen C., Gran J.M., Schanzer D., Cowling B.J., Wu P., Kyncl J., Ang L.W., Park M., Redlberger-Fritz M., Yu H., Espenhain L., Krishnan A., Emukule G., van Asten L., Pereira da Silva S., Aungkulanon S., Buchholz U., Widdowson M.A., Bresee J.S.; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391:1285-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17) 33293-2.

10. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., Ciszewski A., Vakili H., Hoffman E.B., Farkouh M.E., Cannon C.P. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310:1711-20. doi:10.1001/jama.2013.279206.

11. Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., Sukonthasarn A. I Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32:1730-1735. doi:10.1093/eurheartj/ehr004.

12. Wu H.H., Chang Y.Y., Kuo S.C., Chen Y.T. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders—A propensity score-matched follow-up study. *PLoS ONE.* 2019;14(7): e0219172. doi: 10.1371/journal.pone.0219172.

13. Barnes M., Heywood A.E., Mahimbo A., Rahman B., Newall A.T., Macintyre C.R. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101:1738-47. doi: 10.1136/heart.jnl-2015-307691.

14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L., King S.B. 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.L., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith C.R. Jr., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Williams S.V.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC.* 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.

15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. . 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The

Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

16. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russian) doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076

17. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russian) doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103

18. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021; 42: 32273337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

19. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

20. Fröbert O., Götzberg M., Erlinge D., Akhtar Z., Christiansen E.H., MacIntyre C.R., Oldroyd K.G., Motovska Z., Erglis A., Moer R., Hlinomaz O., Jakobsen L., Engström T., Jensen L.O., Fallesen C.O., Jensen S.E., Angerås O., Calais F., Kåregren A., Lauermann J., Mokhtari A., Nilsson J., Persson J., Stalby P., Islam A.K.M.M., Rahman A., Malik F., Choudhury S., Collier T., Pocock S.J., Pernow J. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation.* 2021;144(18): 1476-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.

21. Grandhi G.R., Mszar R., Vahidy F., Valero-Elizondo J., Blankstein R., Blaha M.J., Virani S.S., Andrieni J.D., Omer S.B., Nasir K. Sociodemographic disparities in influenza vaccination among adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States. *JAMA Cardiol.* 2021;6:87-89. doi:10.1001/jamacardio.2020.3978.

22. Bhugra P., Grandhi G.R., Mszar R., Satish P., Singh R., Blaha M., Blankstein R., Virani S.S., Cainzos-Achirica M., Nasir K. Determinants of Influenza Vaccine Uptake in Patients With Cardiovascular Disease and Strategies for Improvement. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019671. doi:10.1161/JAHA.120.019671.

23. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A.M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet.* 2021;398(10300):599-607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.

24. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C., Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Jensen J.U.S., Fralick M., Schou M., Lamberts M., Gerds T., Fosbøl E.L., Phelps M., Kragholm K.H., Andersen M.P., Køber L., Torp-Pedersen C., Solomon S.D., Gislason G., Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809.

25. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., Iturrate E., Hochman J., Berger J.S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* 2020;324(8):799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.

26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

27. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.

28. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

29. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

30. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/ angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505-53. doi:10.1152/physrev.00023.2016.

31. Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Angiotensin II and myocardial infarction. *Rational Pharmacother. Card.* 2008;3:105-10. (In Russian)
32. Wang K., Gheblawi M., Oudit G.Y. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation.* 2020;142(5):426-428. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
33. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118:1313–26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
34. Drapkina O.M., Vasilyeva L.E. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2580. (In Russian) doi:10.15829/1728-8800-2020-2580
35. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells.* 2021;10:951. doi:10.3390/cells10040951.
36. Dhama K., Patel S.K., Pathak M., Yatoo M.I., Tiwari R., Malik Y.S., Singh R., Sah R., Rabaan A.A., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;37:101-755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755
37. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov medical journal.* 2020;11(2): 50-61. (In Russian) doi:10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
38. Olbei M., Hautefort I., Modos D., Treveil A., Poletti M., Gul L., Shannon-Lowe C.D., Korcsmaros T. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front. Immunol.* 2021;12:629193. doi: 10.3389/fimmu.2021.629193.
39. Dua D., Yadav M., Jetley P., Dua R. Covid-19: Immunological lessons from bats, pangolins and old coronaviruses; and how we can apply them in a timely way for a better outcome. *Preprints 2020, 2020040071.* doi:10.20944/preprints202004.0071.v1.
40. Golota A.S., Kamilova T.A., Shneider O.V., Vologzhanin D.A., Sherbak S.G. Pathogenesis of the Initial Stages of Severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(2):83-102. (In Russian) doi:10.17816/clinpract71351
41. Zhang S., Liu Y., Wang X., Yang L., Li H., Wang Y., Liu M., Zhao X., Xie Y., Yang Y., Zhang S., Fan Z., Dong J., Yuan Z., Ding Z., Zhang Y., Hu L. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):120. doi:10.1186/s13045-020-00954-7.
42. Golebiewska E.M., Poole A.W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29(3):153-62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003.
43. Nakamura S., Nakamura I., Ma L., Vaughan D.E., Fogo A.B. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int.* 2000;58:251-259. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00160.x
44. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(7):781. doi:10.3390/biomedicines9070781.
45. McCormack J.J., Silva M.L., Ferraro F., Patella F., Cutler D.F. Weibel-Palade bodies at a glance. *J Cell Sci.* 2017;130(21):3611-17. doi: 10.1242/jcs.208033.
46. Anastasiou G., Gialeraki A., Merkouri E., Politou M., Travlou A. Thrombomodulin as a regulator of the anticoagulant pathway: Implication in the development of thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012;23(1):1-10. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834cb271.
47. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi:10.3390/jcm9051417.
48. Shagdarsuren E., Wellner M., Braesen J.H., Park J.K., Fiebeler A., Henke N., Dechend R., Grätze P., Luft F.C., Müller DN. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res.* 2005;97:716-24. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.0000182677.89816.38
49. Rawish E., Sauter M., Sauter R. Complement, inflammation and thrombosis. *J Pharmacol.* 2021;178:2892-904. doi: 10.1111/bph.15476.
50. McFadyen J.D., Stevens H., Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ. Res.* 2020;127(4):571–87. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447.
51. Guagliumi G., Sonzogni A., Pescetelli I., Pellegrini D., Finn A.V. Microthrombi and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in COVID-19. *Circulation* 2020;142:804–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049294.
52. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367–369. doi:10.1038/s41422-020-0327-4.
53. Guzik T., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(10):1666–87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
54. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1798–1800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
55. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. on behalf of coauthors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4708. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
56. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1 from 11/17/2021. Available at: <https://medvestnik.ru/content/documents/14-ot-27-12-2021.html> (accessed 14/07/2021) (In Russian)
57. Clar C., Oseni Z., Flowers N., Keshkar-Jahromi M., Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD005050. doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3.
58. Aye Y.N., Mai A.S., Zhang A., Lim O.Z.H., Lin N., Ng C.H., Chan M.Y., Yip J., Loh P.H., Chew N.W.S. Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM.* 2021;hcab252. doi: 10.1093/qjmed/hcab252.
59. Almas T., Rehman S., Mansour E., Khedro T., Alansari A., Malik J., Alshareef N., Nagarajan V.R., Al-Awaid A.H., Alsufyani R., Alsufyani M., Rifai A., Alzahrani A., Nagarajan D.R., Abdullatif T., Gunasagaram V., Alzadjali E., Subramanian A., Rahman A., Sattar Y., Galo J., Virk H.U.H., Alraies M.C. Epidemiology, clinical ramifications, and cellular pathogenesis of COVID-19 mRNA-vaccination-induced adverse cardiovascular outcomes: A state-of-the-heart review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;149:112843. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112843

Для цитирования: Зыков М.В., Барбараш О.Л. Патогенетические и клинические аспекты острого коронарного синдрома при гриппе и COVID-19: вопросы вакцинации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4S): 163-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-163-172

To cite: Zykov M.V., Barbarash O.L. Pathogenetic and clinical aspects of the development of acute coronary syndrome in influenza and COVID-19: vaccination issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4S): 163-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-163-172