

Плешко А.А., Петрова Е.Б., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Pleshko A., Petrova E., Grigorenko E., Mitkovskaya N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Сердечно-сосудистые события у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection
COVID-19

Резюме

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о начале пандемии COVID-19 в марте 2020 года. На данный момент, по официальным данным ВОЗ, во всем мире более 195 млн человек были инфицированы коронавирусной инфекцией, а число умерших превысило 4,1 млн. В начале пандемии основное внимание медицинского сообщества было сосредоточено на тропизме вируса к легким, однако накопленные данные отечественных и зарубежных исследований демонстрируют мультиорганные поражения, вызываемые SARS-CoV-2, включая ассоциированные с атеротромбозом болезни системы кровообращения (БСК). По имеющимся данным, пациенты с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с развивающимися сердечно-сосудистыми событиями (ССС) имеют повышенный риск неблагоприятного исхода. ССС у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, включают в себя острое повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда, миокардит, нарушения ритма, сердечную недостаточность, тромбоэмбологические осложнения. Проведен анализ медицинских карт 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении с 01 июня 2020 г. по 31 мая 2021 г. в инфекционных отделениях учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», развернутых для пациентов с COVID-19. Наибольший удельный вес в исследуемой когорте имели лица с нарушениями ритма – 13,38% (n=1460), частота выявления миокардита и острого инфаркта миокарда, развившихся на фоне инфекции SARS-CoV-2, составила 0,29% (n=32) и 2,80% (n=305) соответственно, удельный вес пациентов с COVID-19 и тромбоэмбологическими событиями – 5,97% (n=651). SARS-CoV-2 может приводить к развитию неблагоприятных ССС либо декомпенсации сопутствующих БСК через прямые или опосредованные механизмы, включающие прямую вирусную токсичность, чрезмерный системный воспалительный ответ, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальную дисфункцию и тромбовоспаление, вентиляционно-перфузионную недостаточность, нарушения электролитного баланса. Проводимая терапия COVID-19 потенциально может обладать кардиотоксическими эффектами. Рассмотрены предполагаемые патофизиологические механизмы и факторы, приводящие к развитию ССС, их влияние на течение и исходы COVID-19. Понимание потенциальных механизмов, лежащих в основе патофизиологии воздействия SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, необходимо для оказания комплексной медицинской помощи пациентам с БСК и COVID-19.



Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сердечно-сосудистые события, нарушения ритма, повреждение миокарда.

Abstract

The World Health Organization (WHO) officially announced the beginning of the COVID-19 pandemic in March 2020. So far, according to official WHO data, more than 195 million people worldwide have been infected with coronavirus infection, and the number of deaths has exceeded 4.1 million. At the beginning of the pandemic, the focus of the medical community was predominantly on the tropism of the virus to respiratory system, but the data accumulated today from national and foreign studies demonstrate the multiorgan nature of lesions in SARS-CoV-2, including atherothrombosis-associated cardiovascular diseases (CVDs).

Patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular disease and those who had cardiovascular events (CVE) are reported to have an increased risk of adverse outcomes. CVE in individuals infected with SARS-CoV-2 primarily consists of acute myocardial injury, acute myocardial infarction, myocarditis, rhythm disorders, heart failure, and thromboembolic events. The team of authors analyzed electronic medical records of 10 908 patients aged from 18 to 90 years, who were treated from June 01, 2020 to May 31, 2021 at the infectious disease departments of the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko for patients with coronavirus infection (SARS-CoV-2). Individuals with rhythm disorders prevailed in this analysis – 13.38% (n=1460). The prevalence of persons with myocarditis and acute myocardial infarction developed on the background of SARS-CoV-2 infection was 0.29% (n=32) and 2.80% (n=305), respectively. The prevalence of patients with COVID-19 and thromboembolic events was 5.97% (n=651). SARS-CoV-2 can lead to CVE or decompensation of concomitant CVDs through direct or mediated mechanisms, including direct viral toxicity, excessive systemic inflammatory response, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), endothelial dysfunction and thrombosis, ventilation-perfusion failure, electrolyte imbalance, as well as on the background of ongoing therapy, which may potentially have cardiotoxic effects. The published article reviews the main proposed pathophysiological mechanisms and factors that lead to development of CVEs and provides the data on the contribution of CVEs to the course and outcomes in patients with COVID-19. Understanding the potential mechanisms underlying the pathophysiology of SARS-CoV-2 effects on the cardiovascular system is essential for providing comprehensive medical care for patients with CVDs and COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular events, arrhythmia, myocardial damage.

■ ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о начале пандемии COVID-19 в марте 2020 года. На данный момент, по официальным данным ВОЗ, во всем мире более 195 млн человек были инфицированы новой коронавирусной инфекцией, а число умерших превысило 4,1 млн.

Накопленный на текущий момент научно-практический опыт свидетельствует о том, что COVID-19 нельзя рассматривать только как острую респираторную инфекцию. Независимо от степени повреждения легких либо его отсутствия, SARS-CoV-2 может поражать сердечно-сосудистую систему, печень, центральную нервную систему, способен провоцировать нарушения углеводного обмена, дислипидемию, атеротромбоз; при этом многие из перечисленных характеристик могут оставаться

незамеченными при рутинном обследовании инфицированных лиц [1]. Среди стационарных пациентов с COVID-19 распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) колеблется от 17% до 59%, а смертность среди пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и/или другими болезнями системы кровообращения (БСК) выше, чем у пациентов без данной коморбидной патологии [1–3].

В начале пандемии основное внимание медицинского сообщества было сосредоточено на тропизме вируса к легким, вызываемом им интерстициальном пневмоните и тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [4]. Накопленные на сегодняшний день данные отечественных и зарубежных исследований демонстрируют мультиорганность поражения при SARS-CoV-2, включая ассоциированные с атеротромбозом БСК [5]. Очевидно, что изменения сердечно-сосудистой системы оказывают значительное влияние на лечение и прогноз пациентов с COVID-19: увеличивают как тяжесть основного респираторного заболевания, так и риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССЗ) [6].

Наиболее частыми ССЗ у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, по данным литературы, являются острое повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда, миокардит, нарушения ритма, сердечная недостаточность, тромбоэмбolicкие осложнения [2, 3].

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 10 908 стационарных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, находившихся на лечении с 01 июня 2020 г. по 31 мая 2021 г. в инфекционных отделениях учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», развернутых для пациентов с коронавирусной инфекцией. Медиана возраста пациентов составила 64,0 (55,0–73,0) года, удельный вес мужчин – 45,8% (n=4996), женщин – 54,2% (n=5912). Удельный вес лиц с сердечно-сосудистыми событиями среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, согласно возрастным группам по ВОЗ: молодой, средний, пожилой, старческий возраст, представлен в табл. 1.

Наибольший удельный вес в исследуемой когорте имели лица с нарушениями ритма – 13,38% (n=1460). Удельный вес пациентов с COVID-19 и тромбоэмбolicкими осложнениями составил 5,97% (n=651), частота выявления миокардита и острого инфаркта миокарда – 0,29% (n=32) и 2,80% (n=305) соответственно. Стоит отметить, что показатели удельного веса лиц с миокардитом могут быть занижены в связи с низкой доступностью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также вследствие установления альтернативного диагноза – инфаркта миокарда 2-го типа.

КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Возраст пациентов играет ключевую роль в течении новой коронавирусной инфекции и развитии неблагоприятных исходов. Это связано как с возрастающей вероятностью декомпенсации имеющегося хронического заболевания, так и со спецификой поражения вирусом различных органов и систем [2]. По данным ретроспективного исследования в Китае, среди пациентов, достигших конечной комбинированной точки исследования, которая включала в себя госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ), использование искусственной

**Таблица 1**

Удельный вес лиц с сердечно-сосудистыми событиями среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, находившихся на лечении в УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» с 01 июня 2020 г. по 31 мая 2021 г.

Сердечно-сосудистое событие	Удельный вес, % (n)				
	Возраст 18–44 года (n=1289)	Возраст 45–59 лет (n=2684)	Возраст 60–74 года (n=4778)	Возраст 75–90 лет (n=2157)	Возраст 18–90 лет (n=10 908)
Миокардит	1,55% (n=20)	0,26% (n=7)	0,10% (n=5)	–	0,29% (n=32)
ОИМ	0,85% (n=11)	2,53% (n=68)	2,11% (n=101)	5,8% (n=125)	2,80% (n=305)
Нарушения ритма (по данным ЭКГ)					
Эпизоды ФП (впервые выявленные и/или пароксизмы у лиц с ФП в анамнезе)	1,24% (n=16)	1,79% (n=48)	7,28% (n=348)	11,17% (n=241)	5,99% (n=653)
СВТ	0,08% (n=1)	0,11% (n=3)	0,15% (n=7)	0,14% (n=3)	0,13% (n=14)
НЖЭС	0,47% (n=6)	1,19% (n=32)	3,08% (n=147)	10,89% (n=235)	3,85% (n=420)
ЖЭС	1,01% (n=13)	2,05% (n=55)	3,81% (n=182)	5,70% (n=123)	3,42% (n=373)
Всего	2,79% (n=36)	5,14% (n=138)	14,32% (n=684)	27,91% (n=602)	13,38% (n=1460)
Тромбоэмбологические события					
ТГВ	0,54% (n=7)	1,12% (n=30)	2,97% (n=142)	3,89% (n=84)	2,41% (n=263)
ТЭЛА	0,70% (n=9)	2,20% (n=59)	3,50% (n=167)	7,09% (n=153)	3,56% (n=388)
Всего	1,24% (n=16)	3,31% (n=89)	6,47% (n=309)	10,99% (n=237)	5,97% (n=651)

Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЭКГ – электрокардиография, ФП – фибрилляция предсердий, СВТ – супраавентрикулярная тахикардия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Table 1

Prevalence of persons with cardiovascular events among patients infected with SARS-CoV-2, who were treated at the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko from June 01, 2020 to May 31, 2021

Cardiovascular event	Prevalence, % (n)				
	18–44 years old (n=1289)	45–59 years old (n=2684)	60–74 years old (n=4778)	75–90 years old. (n=2157)	18–90 years old (n=10 908)
Myocarditis	1.55% (n=20)	0.26% (n=7)	0.10% (n=5)	–	0.29% (n=32)
AMI	0.85% (n=11)	2.53% (n=68)	2.11% (n=101)	5.8% (n=125)	2.80% (n=305)
Arrhythmias (based on ECG data)					
AF episode (first detected and paroxysm in persons with the history of AF)	1.24% (n=16)	1.79% (n=48)	7.28% (n=348)	11.17% (n=241)	5.99% (n=653)
SVT	0.08% (n=1)	0.11 % (n=3)	0.15% (n=7)	0.14% (n=3)	0.13% (n=14)
PAC	0.47% (n=6)	1.19% (n=32)	3.08% (n=147)	10.89% (n=235)	3.85% (n=420)
PVC	1.01% (n=13)	2.05% (n=55)	3.81% (n=182)	5.70% (n=123)	3.42% (n=373)
Total	2.79% (n=36)	5.14% (n=138)	14.32% (n=684)	27.91% (n=602)	13.38% (n=1460)
Thromboembolic events					
DVT	0.54% (n=7)	1.12% (n=30)	2.97% (n=142)	3.89% (n=84)	2.41% (n=263)
PE	0.70% (n=9)	2.20% (n=59)	3.50% (n=167)	7.09% (n=153)	3.56% (n=388)
Total	1.24% (n=16)	3.31% (n=89)	6.47% (n=309)	10.99% (n=237)	5.97% (n=651)

Notes: AMI – acute myocardial infarction, ECG – electrocardiography, AF – atrial fibrillation, SVT – supraventricular tachycardia, PAC – premature atrial contraction, PVC – premature ventricular contraction, DVT – deep vein thrombosis, PE – pulmonary embolism.

вентиляции легких (ИВЛ) или смерть, был вышеудельный вес лиц старшего возраста – 63,0 (53,0–71,0) года [7]. Исследователями также были выявлены гендерные различия: мужчины оказались более восприимчивы к развитию осложнений, связанных с COVID-19, частота развития которых среди госпитализированных пациентов, по данным различных публикаций, составила от 50% до 82% [9]. Коморбидные состояния обуславливали тяжесть течения коронавирусной инфекции и играли существенную роль в разнообразии клинических проявлений у отдельных групп пациентов [10].

По данным наиболее убедительного систематического обзора Zhou et al. с метаанализом, в котором было проанализировано 34 публикации, включавшие в себя данные 16 110 пациентов из девяти стран, в том числе из Китая, США, Великобритании, Италии, Франции, Испании, Австралии, Сингапура и Республики Кореи, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием ОРДС с необходимостью проведения ИВЛ либо использования других систем жизнеобеспечения, у лиц, нуждающихся в лечении в условиях ОИТ, или в случае завершения болезни смертельным исходом, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были ожирение (42%), артериальная гипертензия (АГ, 40%), сахарный диабет (СД, 17%), сердечно-сосудистые заболевания (13%), хронические заболевания легких (ХЗЛ, 8%), цереброваскулярные болезни (6%), злокачественные новообразования (4%) и хроническая болезнь почек (ХБП, 3%). Наименее распространенной сопутствующей патологией являлись заболевания печени (2%). Анализ подгрупп в зависимости от страны проживания участников исследования выявил этнические различия в распространенности сопутствующих заболеваний среди пациентов с тяжелым течением или смертельным исходом COVID-19 [10].

Учитывая многогранность представленной проблемы, следует отметить, что существует множество публикаций, которые содержат противоречивые данные о влиянии коморбидных состояний на тяжесть течения COVID-19. В метаанализах Yang et al. и Li et al. выявлена слабая связь между СД и тяжелым течением COVID-19 [6, 11], в ходе метаанализа, проведенного Wang et al. [12], не было выявлено взаимосвязи между ХБП, наличием у пациентов злокачественных новообразований и тяжестью течения COVID-19 [10].

По данным метаанализа Zhou et al. [10], несмотря на то, что у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, ожирение было наиболее частым сопутствующим состоянием, данная нозология не являлась надежным предиктором характера течения COVID-19, но в значительной степени была связана с высоким риском перевода пациента на ИВЛ при поступлении в ОИТ. С другой стороны, удельный вес ХЗЛ среди коморбидных состояний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в данном метаанализе составлял менее 10% [10], вместе с тем сопутствующие заболевания бронхолегочной системы являлись фактором тяжелого течения либо неблагоприятного исхода.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В качестве патогенетических механизмов, лежащих в основе ССС при COVID-19, рассматриваются прямое повреждающее действие



Рис. 1. Патогенез сердечно-сосудистых событий у пациентов с SARS-CoV-2 (адаптировано по Dou Q et al., 2020 [3])

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

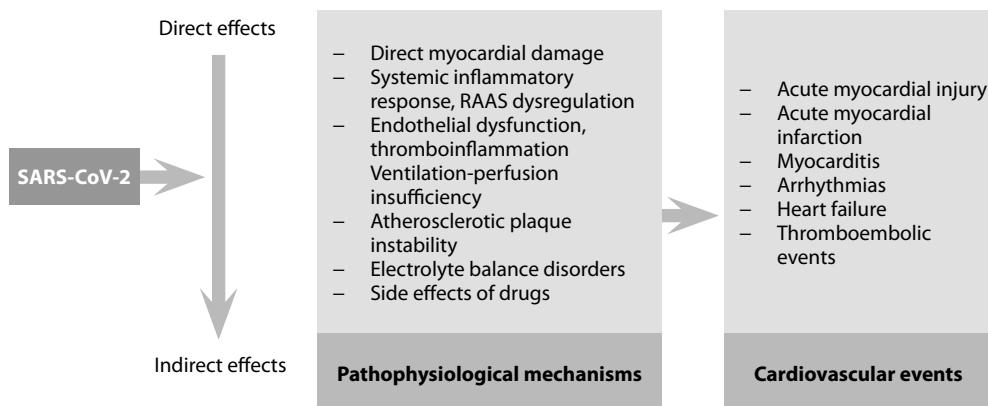


Fig. 1. Pathogenesis of cardiovascular events in patients with SARS-CoV-2 (adapted from Dou Q et al., 2020 [3])

Note: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

SARS-CoV-2, влияние системного воспалительного процесса на сердечно-сосудистую систему, нарушение баланса потребности и доставки кислорода, а также кардиотоксический эффект противовирусной терапии [2] (рис. 1).

ПРЯМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА

Прямой цитотоксический эффект SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, перициты и фибробласты является теоретическим, но недоказанным процессом: вирус был выделен из ткани миокарда в нескольких исследованиях при аутопсии, однако в других исследованиях описывались воспалительные инфильтраты без наличия SARS-CoV-2 [3]. Упрощенный механизм проникновения коронавируса в клетки хозяина выглядит следующим образом: SARS-CoV-2 экспрессирует на своей поверхности белки-шипы (S-protein, spike protein) с субъединицей S1 (S1 subunit), которая связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), экспрессируемым на клетках хозяина. После связывания с АПФ2 мембрано-связанная сериновая протеаза хозяина (TMPRSS2, transmembrane protease, serine 2) выполняет праймирование белка, которое приводит к конформационным изменениям и проникновению вируса в клетки [2]. АПФ2 высоко экспрессируется в сердце и легких, играя важную роль в их нейрогуморальной регуляции [2]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 может приводить к изменению сигнальных путей РААС, являясь причиной иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами и продуцируемыми ими цитокинами, вызывать острое повреждение миокарда и легких [3, 4]. Стоит отметить, что остаются невыясненными масштабы и частота повреждения миокарда, связанные с прямым действием вирусной инфекции и опосредованным повреждением кардиомиоцитов ввиду системного воспалительного ответа.

Синдром системного воспалительного ответа («цитокиновый штурм») – еще один предполагаемый механизм повреждения миокарда. При проведении аутопсии умерших пациентов с COVID-19 вирус SARS-CoV-2 не во всех случаях обнаруживался в миокарде, следовательно, дегенеративные изменения и некроз предполагают вторичный механизм развития повреждения. Выраженный воспалительный ответ с чрезмерной выработкой цитокинов часто встречается у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [13]. Дисрегулированный и чрезмерный иммунный ответ может приводить к аутоиммунному повреждению [14]. Хотя воспаление начинается и распространяется в органе первоначального повреждения – в легких – при последующем прогрессировании воспалительного ответа оно может оказывать повреждающее воздействие на другие органы и системы, включая сердечно-сосудистую. В пользу этого представления свидетельствует тот факт, что биомаркеры сердечного повреждения и электрокардиографические изменения коррелируют с уровнем воспалительных маркеров [15].

При прогрессировании COVID-19 лимфоцитопения является важным симптомом и связана с неблагоприятным исходом: у более высокой доли умерших и тяжелобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдалась лимфоцитопения [15]. Также пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имели более низкие уровни Т-лимфоцитов со снижением как вспомогательных, так и регуляторных Т-клеток. Снижение регуляторных Т-клеток особенно критично, учитывая их ключевую роль в иммунном гомеостазе [15].

Системное воспаление представляет собой стадию COVID-19, характеризующуюся полиорганной недостаточностью и повышением ключевых воспалительных маркеров. Основываясь на клинических данных,



эти воспалительные маркеры включают интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-7, ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа), IFN- γ (гамма-интерферон), IP-10 (интерферон- γ индуцируемый белок), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), MIP-1 α (воспалительный белок макрофагов 1-альфа), G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), СРБ (С-реактивный белок), прокальцитонин и ферритин [16]. Они являются не только индикаторами воспаления, повышение их уровня при новой коронавирусной инфекции связано с высокой смертностью [17]. Системный воспалительный ответ на внедрение SARS-CoV-2 сопровождался более высокими концентрациями цитокинов и более частым развитием повреждения сердечно-сосудистой системы [15, 18]. Цитокины способствуют повреждению миокарда, благодаря высвобождению реактивных форм кислорода, эндогенного оксида азота (формируя пероксинитрит) и супероксид аниона [18]. Таким образом, «цитокиновый шторм» является причиной повреждения внелегочных тканей и органов. Новая коронавирусная инфекция вызывает у пациентов воспалительный гиперответ, который может приводить к развитию ОРДС или внелегочной полиорганной недостаточности, что является важным фактором, влияющим на тяжесть течения основного заболевания и сопутствующей патологии [11].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и функционирования системы свертывания крови. Эндотелиальные клетки (ЭК) естественным образом экспрессируют факторы, предрасполагающие к вазорелаксации и увеличению кровотока, способствующие фибринолизу, ингибирующие агрегацию тромбоцитов и коагуляцию [19]. Большинство факторов кардиоваскулярного риска вызывают снижение выработки эндотелием вазорелаксирующих и антитромботических сигнальных молекул, вместе с тем провоцируя повышение уровня контракtilных и протромботических медиаторов [20]. Гипоксия и гиперпродукция на фоне COVID-19 провоспалительных цитокинов приводят к повреждению эндотелия, что вызывает сдвиг антитромботического и противовоспалительного «фенотипа» эндотелия в сторону протокоагулянтного и провоспалительного [21]. Таким образом, сниженный кровоток (вызванный как вазоспазмом, так и замедлением тока крови) вместе с повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией (триада Вирхова) способствует более высокому риску развития тромботических событий у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [22]. Выявление у пациентов с SARS-CoV-2 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла на фоне гипоксии в сочетании с тромбовоспалением, поддерживаемым дисфункцией эндотелия и протокоагулянтным статусом [23], позволяет рассматривать COVID-19 как системный «тромбовоспалительный» синдром [24].

ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Одной из причин повреждения миокарда может быть неэффективная адаптация сердечно-сосудистой системы при тяжелом вирусном заболевании в сочетании со сниженной системной оксигенацией ввиду легочного повреждения [25, 26]. Ранняя стадия заражения SARS-CoV-2

характеризуется легкими конституциональными симптомами и вызывает начальную реакцию со стороны врожденного иммунитета, а именно моноцитов и макрофагов. Коллатеральное повреждение тканей и последующие воспалительные процессы – вазодилатация, повышение проницаемости эндотелия, рекрутование лейкоцитов – приводят к дальнейшему повреждению легких, гипоксемии и сердечно-сосудистому стрессу [15]. Таким образом, острое повреждение миокарда может развиваться в результате дисбаланса между вентиляционно-перфузионной недостаточностью, вызванной инфекцией повышенной метаболической потребностью миокарда и возможным низким коронарным резервом ввиду хронической сердечно-сосудистой патологии [27, 28].

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью имеют повышенный риск дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне COVID-19. Этот процесс вторичен по отношению к системному воспалению, вызванному SARS-CoV-2, и опосредован высоким уровнем провоспалительных цитокинов, эффект которых приводит к эндотелиальной дисфункции, нестабильности атеросклеротической бляшки и может быть причиной ее разрыва [28]. Прокоагулянтные эффекты системного воспаления увеличивают вероятность развития тромбоза стента, поэтому исследование функциональной активности тромбоцитов и адекватная антиагрегантная терапия должны применяться у пациентов с COVID-19 с интервенционным вмешательством в анамнезе [29].

НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Гипонатриемия, гипокалиемия и гипокальциемия являются частыми электролитными нарушениями у пациентов с SARS-CoV-2 [30]. Так, при проведении ретроспективного анализа данных 21 676 госпитализированных пациентов с COVID-19 в США [31] гипокалиемия, гиперкалиемия и гипонатриемия были отмечены у 15,8%, 13,2% и 11,4% пациентов соответственно. По данным Tezcan et al., у 53% из 408 лиц, инфицированных SARS-CoV-2, были выявлены электролитные нарушения: гипонатриемия (35,8%), гипокальциемия (9,5%), гипокалиемия (6,8%), гипохлоремия (6,8%) и гиперкалиемия (1,7%) [32]. Следует отметить, что калий играет решающую роль в изменении мембранных потенциала покоя, поэтому отклонения его уровня от нормальных значений неблагоприятно сказываются на электрофизиологических характеристиках кардиомицитов [33]. Среди нарушений обмена калия гипокалиемия у пациентов с COVID-19 выявляется чаще, чем гиперкалиемия [30]. Хотя гипо- и гипергликемия являются проаритмогенными состояниями, исследования показали, что фибрилляция желудочков (ФЖ) в 5 раз чаще развивается у пациентов с гипокалиемией, чем с гиперкалиемией [30]. Пациенты с SARS-CoV-2 и гипокалиемией нуждаются в более длительной госпитализации, дольше находятся в ОИТ и чаще подвергаются инвазивной механической вентиляции легких [34]. Тяжелая гипокалиемия способствует удлинению интервала QT, предрасполагая к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пирамиды» (torsade de pointes) и внезапной сердечной смерти [33].

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В связи с отсутствием эффективных лекарств для лечения COVID-19, мировое научное сообщество продолжает поиск препаратов с терапевтическим потенциалом в отношении SARS-CoV-2. Так, ВОЗ и ее партнерами было инициировано международное клиническое испытание Solidarity, в рамках которого оценивается эффективность препаратов по трем важным критериям исхода COVID-19: смертности, потребности в ИВЛ и продолжительности госпитализации. Однако, наряду с анти-COVID-19 активностью, эти лекарственные агенты могут обладать значимой сердечно-сосудистой токсичностью [5]. Сердечно-сосудистые риски при применении потенциальных анти-COVID-19 агентов приведены в табл. 2.

Таблица 2
Сердечно-сосудистые риски при применении потенциальных анти-COVID-19 агентов
(адаптировано по Yu et al., 2020 [35])

Лекарство	Фармакодинамика	Активность в отношении SARS-CoV-2	Сердечно-сосудистый риск
Противовирусные препараты			
Ремдесивир	Нуклеотидное пролекарство, трансформирующееся в аналог аденоцина, вызывающее преждевременную терминацию РНК и ингибирование репликации вируса	Уменьшение числа копий вируса в SARS-CoV-2 и связывание с активным сайтом на РНК-полимеразе SARS-CoV-2	Данных о кардиотоксичности не получено
Атазанавир	Аналог субстрата пептидной цепи, связывающийся с протеазой ВИЧ активного сайта и предотвращающий расщепление проформы вирусных белков в рабочую форму	Связывание с 3C-подобной протеиназой SARS-CoV-2 (3CLpro); ингибирует репликацию SARS-CoV-2 и провоспалительные цитокины в экспериментах <i>in vitro</i>	Дозозависимое удлинение интервалов PR/QTc
Ритонавир/лопинавир	Нуклеозидный аналог и ингибитор протеазы ВИЧ	Связывание с SARS-CoV-23C-подобной протеиназой (3CLpro)	Удлинение интервалов PR/QTc; редкие сообщения об атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени; снижение сывороточных концентраций клопидогреля и прасугрела, повышение уровня статинов, тикагрелора, ривароксабана и апиксабана
Фавипиравир	Селективное ингибирование вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы	Подавление вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2	Минимальные клинически значимые лекарственные взаимодействия
Рибавирин	Нуклеозидный ингибитор, вызывающий остановку синтеза вирусной РНК и блокировку мРНК	Связывание с активным центром РНК-полимеразы SARS-CoV-2	Прямая сердечно-сосудистая токсичность не характерна; влияет на фармакокинетику warfarina

Окончание таблицы 2

Ивермектин	Приток ионов Cl- через клеточную мембрану беспозвоночных за счет активации специфических ивермектин-чувствительных ионных каналов	Подавление ядерной транспортной активности SARS-CoV-2	Тахикардия, ортостатическая гипотензия, удлинение интервала PR
Иммуномодулирующие препараты			
Хлорохин/гидроксихлорохин	Повышение внутриклеточного уровня pH; нарушение гликозилирования рецептора АПФ2; уменьшение количества вирусных копий SARS-CoV-2	Уменьшение количества вирусных копий SARS-CoV-2	Нарушение проводимости: атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса, тахикардия/фибрилляция желудочков. Рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия
Тоцилизумаб	Моноклональные антитела против рецептора интерлейкина-6	Противодействие «цитокиновому шторму»	Артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина
Интерферон β 1	Цитокин, продуцируемый клетками врожденного иммунитета, включая макрофаги, дендритные клетки и неиммунные клетки	Распознавание вирусных компонентов с помощью рецепторов опознавания паттернов	Клинически значимых эффектов на пролонгацию QTc не наблюдалось. Имеются публикации о серии случаев с развитием ЖЭС и АВ-блокады
Финголимод	Иммуномодулирующий агент для перорального применения с высокой эффективностью функционального антагониста липидных сфингозин-1-фосфатных (S1P) рецепторов в Т-клетках лимфатических узлов	Как эффективный модулятор иммунологии финголимод с потенциалом anti-SARS-CoV-2	Положительные эффекты: стабилизация атеросклеротической бляшки, предотвращает развитие гипертрофии сердца. Отрицательные эффекты: брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипертензия

Примечания: РНК – рибонуклеиновая кислота, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, АПФ2 – агиотензинпревращающий фермент 2, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

Table 2
Cardiovascular risks when using potential anti-COVID-19 drugs (adapted from Yu et al., 2020 [35])

Drugs	Pharmacological mechanism	Evidences of anti-COVID-19	Cardiovascular risks
Anti-viral drugs			
Remdesivir	A nucleotide prodrug, transforming to adenosine analogue, causing RNA pre-mature termination and inhibiting viral replication	Reducing viral copy numbers in SARS-CoV-2 and binding to the active site on RNA polymerase of SARS-CoV-2	Cardiovascular toxicity is yet to be reported
Atazanavir	An analog of the peptide chain substrate binding to the active site HIV protease and preventing the pro-form of viral proteins cleaving into the working form.	Binding to SARS-CoV-2 3C-like proteinase (3CLpro); Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and proinflammatory cytokine in vitro experiments	Dose-dependent PR and QTc prolongations
Ritonavir/лопинавир	A nucleoside analogue and protease inhibitor of HIV	Binding to SARS-CoV-23C-like proteinase (3CLpro)	PR/QTc prolongation; rare reports of the 2nd or 3rd degree AVB; лопинавир/ритонавир; decreased serum concentrations of clopidogrel and prasugrel, but increase of statins, ticagrelor, rivaroxaban, and apixaban
Favipiravir	A selective inhibition of viral RNA-dependent RNA polymerase	Suppressing viral RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2	Minimal clinically significant drug interactions
Ribavirin	A nucleoside inhibitor, stopping viral RNA synthesis and mRNA capping	Binding to the active site on RNA polymerase on SARS-CoV-2	Ribavirin has no characterized direct cardiovascular toxicity; ribavirin has variable effects on warfarin dosing
Ivermectin	An influx of Cl ⁻ ions through the cell membrane of invertebrates by activation of specific ivermectin-sensitive ion channels	Inhibiting the nuclear transport activity of SARS-CoV-2; currently on in vitro study	Tachycardia, orthostatic hypotension, PR interval prolongation



Table 2 end

Immune-modulating drugs			
Chloroquine/hydroxychloroquine (HCQ)	Sequestering protons in lysosomes to increase the intracellular pH; interfering with the glycosylation of its cellular receptor, ACE2; reduce the viral copy number of SARS-CoV-2	Reducing viral copy numbers in SARS-CoV-2	Intermediate-to-delayed cardiotoxicity 1. Direct: restrictive or dilated cardiomyopathy. 2. Altered conduction: AVB, bundle branch block, torsade de pointes, ventricular tachycardia/fibrillation
Tocilizumab	Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody	Anti-cytokine storm	Hypertension, increased serum cholesterol; no known effect on QTc interval
Interferon- β 1	A cytokine produced by innate immune cells, including macrophages, dendritic cells, and non-immune cells	Recognizing viral components by pattern recognition receptors (PRR)	No clinically significant effects on QTc prolongation have been observed; PVC and AVB case report
Fingolimod	An oral immune-modulating agent with high effectiveness of functional antagonist on the lipid sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors in the lymph node T cells	As an effective immunology modulator, fingolimod with potentials of anti-SARS-CoV-2	Pros: Arthero-protection, anti-hypertrophy Cons: Bradycardia, AVB, hypertension

Notes: RNA – ribonucleic acid, HIV – human immunodeficiency virus, mRNA – messenger ribonucleic acid, ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2, IL-6 – interleukin-6, PVC – premature ventricular contraction, AVB – atrioventricular block.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С SARS-COV-2

Острое повреждение миокарда

По имеющимся данным отечественной и зарубежной литературы, среди наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых событий у пациентов с SARS-CoV-2 следует отметить острое повреждение миокарда – состояние, диагностируемое на основании повышения кардиомаркеров при отсутствии признаков ишемии миокарда [36]. По данным Wang D. et al., распространенность острого миокардиального повреждения составляет около 7% у пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания и до 22% у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [37]. По данным систематического обзора Zhao Y. et al. с метаанализом, острое повреждение миокарда встречалось у 21,2% лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [38]. У пациентов с острым повреждением миокарда отмечались более тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) и креатинина, более тяжелое поражение легких, требовавшее проведения ИВЛ [3]. Острое миокардиальное повреждение и повышенный уровень тропонина являлись факторами неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 [39].

Острый инфаркт миокарда

Данные, имеющиеся на момент публикации об особенностях течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, зачастую представляют собой описание клинического случая либо серии случаев [40]. Вместе с тем публикации до начала пандемии COVID-19 убедительно продемонстрировали, что пациенты с внебольничной пневмонией (ВП) имели повышенный риск развития острого коронарного синдрома (ОКС). По результатам метаанализа, включавшего данные 2657 пациентов, госпитализированных с ВП, частота развития ОКС составила более 5% [41]. Zhao Y. et al. было показано, что распространенность ОКС у пациентов с COVID-19 составляла около 1% [38]. Нельзя не отметить, что ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) может быть начальным клиническим проявлением COVID-19 [32], а в эпоху пандемии многие пациенты из-за страха заразиться коронавирусной инфекцией

стали реже обращаться за медицинской помощью, что несомненно повлияло на статистические показатели заболеваемости и смертности от БСК. Также представляет интерес факт, описанный Stefanini G.G. et al.: у более чем 30% пациентов, перенесших ИМпСТ на фоне SARS-CoV-2, было выявлено необструктивное поражение коронарных артерий [42], что, по-видимому, указывает на связь данного осложнения с развитием коронаротромбоза, эндотелиальной дисфункцией и прокоагулянтным состоянием [3]. Учитывая небольшое число пациентов, включенных в данные исследования, изучение особенностей развития и течения ИМ у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, требует проведения проспективных исследований.

Миокардит

Ежегодная заболеваемость острым миокардитом составляет 22 случая на 100 000 населения. Миокардит может развиваться у 1–5% пациентов с острыми вирусными инфекциями [43, 44]. На сегодняшний день существует крайне мало опубликованных данных о миокардите, ассоциированном с COVID-19. Патофизиологической основой развития миокардита у пациентов с SARS-CoV-2 может являться прямое вирусное повреждение миокарда, а также системный воспалительный ответ при тяжелом течении коронавирусной инфекции в результате развития «цитокинового шторма». Учитывая, что в начале пандемии SARS-CoV не было описано ни одного случая миокардита, а при эпидемии MERS-CoV был зарегистрирован только один случай острого миокардита при проведении МРТ сердца [45], логично будет предположить, что частота развития миокардита у пациентов с SARS-CoV-2 не превышает значений, характерных для других вирусов.

Сердечная недостаточность

По имеющимся литературным данным, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдалась у 23% пациентов с COVID-19, удельный вес лиц с ХСН был выше среди умерших (52%), чем среди выживших (12%) ($p<0,001$) [3]. Отмечено, что повышение NT-proBNP у пациентов с SARS-CoV-2, так же как и в случае с повышением тропонина, связано с неблагоприятным прогнозом [46]. Обращает на себя внимание исследование Juan R.R. et al., в котором были проанализированы данные 3080 человек, инфицированных SARS-CoV: пациенты с ХСН в анамнезе были более предрасположены к развитию острой сердечной недостаточности, имели более высокий уровень NT-proBNP. Основными прогностическими факторами развития ОСН были нарушения ритма при поступлении в стационар и ХСН в анамнезе. Интересен тот факт, что отмена бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина была связана со значительным увеличением госпитальной смертности [47].

Нарушения ритма

Аритмии относятся к числу часто встречающихся сердечно-сосудистых событий у пациентов с SARS-CoV-2. По результатам систематического обзора Garcia-Zamora S. et al. с метаанализом, включавшего 7578 пациентов, удельный вес лиц с нарушениями ритма составил 10,3% [48].



Наиболее распространенными аритмиями в данном метаанализе, зарегистрированными во время госпитализации, были наджелудочковые нарушения ритма (6,2%), а их частота оказалась выше среди пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и среди умерших. В другом исследовании было отмечено, что предсердные аритмии чаще встречались среди пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, чем среди тех, кто не нуждался в данном методе лечения [49]. Также в вышеуказанном метаанализе [48] были рассмотрены 8 исследований, включавших данные о длительности интервала QT и девиации сегмента ST у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2: удельный вес лиц с QTc >500 мс составил 12,3%, девиация сегмента ST была в 8,7% случаев. Таким образом, наличие сердечных аритмий у пациентов с COVID-19 было связано с худшим прогнозом, а значимый удельный вес лиц с удлинением интервала QT и девиацией сегмента ST, данные о внезапной сердечной смерти у пациентов с COVID-19, находившихся на амбулаторном лечении [50], диктуют необходимость обеспечения ЭКГ-мониторинга при назначении этиопатогенетической терапии новой коронавирусной инфекции.

Венозные тромбоэмбологические осложнения

Учитывая, что проведение диагностических исследований для верификации венозных тромбоэмболий не носит систематический характер, распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди пациентов с COVID-19 может быть недооценена. По данным наиболее актуального и убедительного систематического обзора с метаанализом, содержащего сведения о 3342 пациентах с COVID-19, доля лиц с венозными тромбоэмболиями среди пациентов с коронавирусной инфекцией составила 16,5% и 14,8% соответственно [8]. У 42,4% пациентов с ТЭЛА был диагностирован ТГВ. В представленном метаанализе совокупная частота ТЭЛА у пациентов, поступивших в ОИТ, составила 24,7%, у лиц, не нуждавшихся в интенсивной терапии, – 10,5%. Развитие гипоксии в сочетании с выраженным воспалением, поддерживаемым дисфункцией эндотелия и прокоагулянтным статусом, способствует развитию венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с COVID-19 [23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировой научно-практический опыт свидетельствует о наличии связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и тяжестью течения COVID-19. Нарушение жирового обмена, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются наиболее частыми сопутствующими состояниями и связаны с неблагоприятными исходами у пациентов с SARS-CoV-2. Признаками вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы являются острое повреждение миокарда и различные нарушения сердечного ритма. Данные о распространенности острого инфаркта миокарда, миокардита, тромбоэмбологических осложнений требуют дальнейшего уточнения, как и характер патофизиологических механизмов, приводящих к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кардиоспецифические биомаркеры (тропонин и NT-proBNP) имеют прогностическую ценность в отношении исходов у

лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и могут быть использованы для принятия решения о проводимых лечебных мероприятиях. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патогенеза, стратификации риска и раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19, что позволит определить приоритетность терапии и улучшить прогноз заболевания.

Вклад авторов: Митковская Н.П. – концепция статьи, определение направления литературного поиска для получения актуальной обзорной информации и дизайна ретроспективного анализа для представления собственных оригинальных данных, доработка исходного варианта рукописи; Плешко А.А. – сбор и анализ данных литературы, формирование базы данных для ретроспективного анализа, написание первой версии рукописи, доработка исходного варианта рукописи; Петрова Е.Б. – участие в обсуждении результатов и статистической обработке данных; Григоренко Е.А. – редактирование и переработка рукописи.

Authors' contribution: Mitkovskaya N. – the concept of the article, determination of the direction of literary search to obtain up-to-date survey information and design of retrospective analysis for presenting own original data, revision of the original version of the manuscript; Pleshko A. – collection and analysis of literature data, formation of the database for retrospective analysis, writing the first version of the manuscript, revision of the original version of the manuscript; Petrova E. – participation in the discussion of the results and statistical data processing; Grigorenko E. – editing and revision of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitkovskaya N., Grigorenko El., Ruzanov D., Statkevich T. (2020) Coronavirus infection COVID-19 and comorbidity. *Nauka i innovazii*, vol. 7, no 209, pp. 50–60. doi: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60.
2. Mitkovskaya N., Karpov I., Arutyunov G., Grigorenko Ye., Ruzanov D., Statkevich T., Tarlovskaya E. (2020) COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Risiki*, vol. 4, no 1, pp. 784–815.
3. Dou Q., Wei X., Zhou K., Yang S., Jia P. (2020) Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 31, no 12, pp. 893–904. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.001.
4. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. (2020) COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.*, vol. 17, no 5, pp. 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Lang J.P., Wang X., Moura F.A., Siddiqi H.K., Morrow D.A., Bohula E.A. (2020) A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J.*, vol. 226, pp. 29–44. doi: 10.1016/j.ahj.2020.04.025.
6. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. (2020) Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.*, vol. 109, no 5, pp. 531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
7. Guan W., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S.C. (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, vol. 382, no 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Suh Y.J., Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M.-P., Valle C., Gervaise A., Poissy J., Susen S., Hékimian G. (2021) Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, vol. 298, no 2, pp. E70–E80. doi: 10.1148/radiol.2020203557.
9. 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. (2020) COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.*, vol. 116, no 10, pp. 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
10. Zhou Y., Yang Q., Chi J., Dong B., Lv W., Shen L., Wang Y. (2020) Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.*, vol. 99, pp. 47–56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
11. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.*, vol. 94, pp. 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
12. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. (2020) Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, vol. 12, no 7, pp. 6049–6057. doi: 10.18632/aging.103000.
13. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper Jr L.T. (2020) Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*, vol. 141, no 23, pp. 1903–1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
14. Ye Q., Wang B., Mao J. (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.*, vol. 80, no 6, pp. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.



15. Akhmerov A, Marbán E. (2020) COVID-19 and the Heart. *Circ Res*, vol. 126, no 10, pp. 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
16. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.-S. (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, vol. 71, no 15, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, no 10229, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
18. Sattar Y., Ullah W., Rauf H., Hassan Virk H.U., Yadav S., Chowdhury M., Connerney M., Mamani S., Pahuja M., Patel R.D., Mir T., Almas T., Pacha H.M., Alraies M.C. (2020) COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc*, vol. 29, pp. 100589. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100589.
19. Yau J.W., Teoh H., Verma S. (2015) Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 15, no 1, pp. 130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
20. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C., Ruschitzka F., Flammer A.J. (2020) Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*, vol. 314, pp. 58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
21. Pleshko A., Petrova E., Gunich S., Rakovich S., Grigorenko E., Mitkovskaya N. (2021) Coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy. *Neotlozhnaya Kardiologiya Kardiovaskulyarnye Riski*, vol. 5, no 1, pp. 1223–1233. doi: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1223
22. Joly B.S., Sigureir V., Veyradier A. (2020) Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*, vol. 46, no 8, pp. 1603–1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
23. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermann R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. (2020) Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*, vol. 395, no 10234, pp. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
24. McBane 2nd R.D., Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M., Linderbaum J.A., Casanegra A.I., Oyen L.J., Houghton D.E., Marshall A.L. (2020) Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*, vol. 95, no 11, pp. 2467–2486. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.
25. Adão R., Guzik T. (2020) Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res*, vol. 116, no 6, pp. e59–e61. doi: 10.1093/cvr/cvaa086.
26. Boyette L.C., Manna B. (2020) Physiology, Myocardial Oxygen Demand. *StatPearls / StatPearls Publishing*. Treasure Island (FL).
27. Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. (2020) Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*, vol. 41, no 19, pp. 1798–1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
28. Bansal M. (2020) Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, vol. 14, no 3, pp. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
29. Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. (2020) Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*, vol. 41, no 19, pp. 1798–1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
30. Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Carson-Chahoud K., Kolahi A.-A., Safiri S. (2021) Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in Covid-19. *Rev Med Virol*, vol. 2, pp. e2262. doi: 10.1002/rmv.2262.
31. Mallow P.J., Belk K.W., Topmiller M., Hooker E.A. (2020) Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients by Risk Factors: Results from a United States Hospital Claims Database. *J Health Econ Outcomes Res*, vol. 7, no 2, pp. 165–175. doi: 10.36469/jheor.2020.17331.
32. Tezcan M.E., Gokce G.D., Sen N., Kaynak N.Z., Ozer R.S. (2020) Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *New Microbes New Infect*, vol. 37, pp. 100753. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100753.
33. Dierckx D.B., Shumaik G.M., Harrigan R.A., Brady W.J., Chan T.C. (2004) Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med*, vol. 27, no 2, pp. 153–160. doi: 10.1016/j.jemermed.2004.04.006.
34. Alfano G., Ferrari A., Fontana F., Perrone R., Mori G., Ascione E., Magistroni R., Venturi G., Pederzoli S., Margiotta G. (2021) Hypokalemia in Patients with COVID-19 / The Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). *Clin Exp Nephrol*, vol. 25, no 4, pp. 401–409. doi: 10.1007/s10157-020-01996-4.
35. Yu W.-L., Toh H.S., Liao C.-T., Chang W.-T. (2021) A Double-Edged Sword-Cardiovascular Concerns of Potential Anti-COVID-19 Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 35, no 2, pp. 205–214. doi: 10.1007/s10557-020-07024-7.
36. Thygessen K., Alpert J., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, no 18, pp. 2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
37. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, vol. 323, no 11, pp. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
38. Zhao Y.-H., Zhao L., Yang X.-C., Wang P. (2021) Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*, vol. 22, no 1, pp. 159–165. doi: 10.31083/jrcm.2021.01.238.
39. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. (2020) Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, vol. 5, no 7, pp. 802–810. doi: 10.1001/jamocardio.2020.0950.
40. Kermani-Alghorashi M. (2021) A Review of Coronary Artery Thrombosis: A New Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol*, vol. 46, no 3, pp. 100744. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100744.
41. Corrales-Medina V.F., Suh K.N., Rose G., Chirinos J.A., Doucette S., Cameron D.W., Ferguson D.A. (2011) Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS Med*, vol. 8, no 6, pp. e1001048. doi: 10.1371/journal.pmed.1001048.
42. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M., Metra M., Curreli S., Maffeo D., Pero G. (2020) ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*, vol. 141, no 25, pp. 2113–2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
43. Kyto V., Saraste A., Voipio-Pulkki L.-M., Saukkko P. (2007) Incidence of Fatal Myocarditis: A Population-based Study in Finland. *Am J Epidemiol*, vol. 165, no 5, pp. 570–574. doi: 10.1093/aje/kwq076.
44. Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E., Singh K.P., Aurora L., Smith L., Chandrakumar H.P., Jayaramaiah A., Goldman S.A., Salifu M.O., McFarlane I.M. (2020) A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*, vol. 8, no 9, pp. 299–305.
45. Halushka M., Vander Heide R.S. (2021) Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*, vol. 50, pp. 107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300.
46. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, vol. 46, no 5, pp. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
47. Rey J.R., Caro-Codón J., Rosillo S.O., Iriarte Á.M., Castrejón-Castrejón S., Marco-Clement I., Martín-Polo L., Merino-Argos C., Rodríguez-Sotelo L., García-Veas J.M. (2020) Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*, vol. 22, no 12, pp. 2205–2215. doi: 10.1002/ejhf1990.
48. Garcia-Zamora S., Garcia-Zamora S., Lee S., Haseeb S., Bazoukis G., Tse G., Alvarez-Garcia J., Gul E.E., Çinier G., Alexander B., Pinto-Filho M.M., Liu T., Baranchuk A. (2021) Arrhythmias and electrocardiographic findings in Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 44, no 6, pp. 1062–1074. doi: 10.1111/pace.14247.
49. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro E.J., Schenck E.J., Chen R., Jabri A., Satlin M.J., Campion Jr T.R., Nahid M. (2020) Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*, vol. 382, no 24, pp. 2372–2374. doi: 10.1056/NEJM2010419.
50. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. (2020) Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 31, no 5, pp. 1003–1008. doi: 10.1111/jce.14479.

Подана/Submitted: 07.08.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: mitkovskaya1@mail.ru