

Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений

И.Н. Редькина¹, <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>, irina.redk@mail.ru

Л.А. Суплотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

М.И. Бессонова², <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, marina_bessson@mail.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Резюме

Коронавирусная инфекция стала одной из самых больших потрясений современности. Коронавирусы — это вирусы с положительной цепью РНК, чаще всего поражающие дыхательные пути. Вирус проникает в человеческие альвеолярные клетки типа II с помощью рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). SARS-CoV использует специфические факторы клеток-хозяев на протяжении всего своего инфекционного цикла. Вирус реплицируется внутри клеток, отвлекая собственные клеточные механизмы организма, и связывает вирион с рецептором АПФ2. Количество переболевших COVID-19 насчитывает более 100 млн человек. Многие выздоровевшие отмечают сохранение симптомов в течение нескольких месяцев после острого заболевания. Чаще всего пациенты жалуются на одышку, усталость, общую слабость, боли за грудиной, учащенное сердцебиение. Современные исследования наглядно продемонстрировали влияние COVID-19 на метаболические нарушения, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и летальность. В настоящее время получены достоверные данные, что при COVID-19 формируется очаг воспаления в стенке миокарда. Его патогенез полностью не выяснен. Согласно двум основным теориям, в повреждении миокарда играет важную роль АПФ2, а также гипериммунный ответ, который самостоятельно может привести к развитию миокардита. Частота и прогностическое влияние миокардита, вызванного COVID-19, неизвестны. В данной статье был проведен анализ актуальных литературных данных об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях постковидного синдрома, в частности подострого COVID-19, в фокусе кардиоваскулярных нарушений. Поиск актуальной литературы осуществлялся на базе Web of Science, PubMed по ключевым словам: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. В анализ включались систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзоры литературы, опубликованные за последние два года.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, миокардит, SARS-CoV-2, постковидный синдром, кардиоваскулярные заболевания, воспаление

Для цитирования: Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений. *Медицинский совет.* 2022;16(18):141–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postcovid syndrome, cardiovascular disorders

Irina N. Redkina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>, irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Marina I. Bessonova², <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, marina_bessson@mail.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

Abstract

Coronavirus infection has become one of the biggest shocks of our time. Coronaviruses are viruses with a positive RNA chain, most often affecting the respiratory tract. The virus penetrates into human type II alveolar cells using receptors for angiotensin converting enzyme 2 (APF2). SARS-CoV uses specific host cell factors throughout its infection cycle. The virus replicates inside cells, distracting the body's own cellular mechanisms, and binds the virion to the APF2 receptor. The number of COVID-19 patients is more than 100 million people. Many recovered people note the persistence of symptoms for several months after an acute illness. Most often, patients complain of shortness of breath, fatigue, general weakness, pain behind the sternum, palpitations. Many studies have clearly demonstrated the effect of COVID-19 on metabolic disorders, the development and progression of cardiovascular diseases and mortality. The studies have shown that inflammation is formed in the myocardium. Its pathogenesis is not fully elucidated. According to two main theories, APF2 plays an important role in myocardial damage, as well as a hyperimmune response, which can independently lead to myocarditis. The frequency and prognostic effect of COVID-19 myocarditis are unknown. This article analyzes the current literature data on the epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations of postcovid syndrome, in particular subacute COVID-19 in the focus of cardiovascular disorders.

The search for relevant literature was carried out on the basis of Web of Science, PubMed, by keywords: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. The analysis included systematic reviews, meta-analyses, clinical studies, literature reviews published over the past 2 years.

Keywords: COVID-19, myocarditis, SARS-CoV-2, long COVID-19, cardiovascular diseases, inflammation

For citation: Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Postcovid syndrome, cardiovascular disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Для описания сохраняющейся симптоматики после перенесенной острой коронавирусной инфекции используют термин «постковидный синдром» (МКБ-10 – U09.9 – состояние после COVID-19¹), в зарубежной литературе используется понятие «лонг-ковид» [1]. Общепринятого определения не существует. Постковидный синдром обычно определяют как состояние, характеризующееся сохранением симптомов и жалоб более 3 мес. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, продолжительностью не менее 2 мес. и не являющееся следствием другой болезни. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)² 30 октября 2020 г. впервые предложило следующие формы COVID-19 в зависимости от продолжительности симптомов: острый COVID-19 – до 4 нед., продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 нед.) и постковидный синдром более 12 нед. [2]. В иностранных источниках также используются следующие термины для описания продолжающегося COVID-19: подострый COVID-19 [3], осложненный подострый COVID-19 [3] и длительный COVID-19 [4]. Длительный COVID-19 – это перемежающееся состояние, характеризующееся разнообразным спектром симптомов, охватывающих множество систем органов [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сообщаемая распространенность лонг-COVID сильно варьирует в разных странах: в России 12,5–55% [2], США 16–53% [5, 6], Великобритании 1,6–71%, [7, 8], Китае 49–76% [9, 10], Германии 35–77% [11]. Показатели распространенности постковидного синдрома зависят от временных рамок, в которых его определяют [12]. Также на распространенность влиял дизайн исследования – проспективные исследования, как правило, демонстрируют большую распространенность в сравнении с ретроспективным анализом [13].

В настоящее время проводится несколько проспективных исследований пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Исследование С. Huang показало в постковидном периоде высокую частоту жалоб на слабость и утомляемость (63%), одышку и чувство нехватки воздуха (26%), а также кардиалгию и тахикардию (до 9%) [9, 10].

Исследовательская группа из Великобритании [14] провела наблюдение 1 077 пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2. В среднем через 5 мес. после выписки 48% сообщили о постоянной усталости, 41% – об одышке, до 28% – о болях в груди и учащенном сердцебиении. Кардиалгия и тахикардия имели стойкий характер и сохранялись через 12 мес. от начала заболевания.

К более редким симптомам постковидного синдрома относились: нарушение сна (26%), депрессия и тревожное расстройство (23%), выпадение волос (22%), аносмия (11%), суставная боль (9%), снижение аппетита (8%), потеря и изменение вкуса (7%), головокружение (6%), диарея и рвота (5%), боль в горле (4%), сыпь на коже (3%), головная боль (2%), боль в мышцах (2%) [9].

X. Wu et al. показали взаимосвязь между тяжестью острого заболевания, сопутствующими заболеваниями и стойкостью симптомов в постковидном периоде [15].

Эксперты отметили сходство симптомов при SARS-CoV-2 с симптомами вирусов гриппа, Эпштейна – Барр, герпеса и вируса Эбола [16–20].

Вопреки распространенности, факторы риска продолжающегося COVID-19³ довольно постоянны: возраст, женский пол, ожирение, бронхиальная астма, плохое общее состояние здоровья, психиатрические заболевания, неудовлетворительные социально-демографические условия [21, 22]. В частности, обращает на себя внимание влияние ожирения и низкой физической активности [23]. По оценкам экспертов ВОЗ, на 2016 г. около 23,1% населения в возрасте старше 18 лет страдает ожирением [24]. В РФ распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54% [24].

В США более 50% населения имеют избыточную массу тела или ожирение, в Германии – около 50%, в Великобритании 68% мужчин и 60% женщин старше 16 лет имеют лишний вес, в Китае – 15%, в Японии – около 16% [22, 25].

Между тем воспаление и эндотелиальная дисфункция ассоциированы с ожирением и другими кардиометаболическими факторами риска [26–28]. Эти факторы уменьшают кардиометаболический резерв и переносимость физической нагрузки. Глубокую взаимосвязь между ожирением и лонг-COVID продемонстрировали многочисленные исследования [13, 29, 30].

¹ ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

² National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188.

³ Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 11 July 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>.

Около 35% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имеют в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания [31–33]. Тромбоэмболия, септический шок, высокая госпитальная смертность ассоциированы с кардиологической патологией [34, 35]. В подостром периоде COVID-19 пациенты с сердечной недостаточностью имеют в четыре раза большую вероятность декомпенсации и смертности [36]. Повышенная частота обострений сердечной недостаточности может наблюдаться даже спустя 30 дней после заражения SARS-CoV-2 [37].

Проведенное в Великобритании исследование 47 780 госпитализированных пациентов с COVID-19 продемонстрировало, что диагноз «COVID-19» был связан с трехкратным увеличением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 4 мес. с момента начала заболевания в сравнении с группой контроля. Повышенный риск был актуален и для молодой, и более старшей возрастной группы пациентов [38].

Исследование Франкфуртской университетской больницы показало, что у 78% выживших после COVID-19 были изменения сердечно-сосудистой системы, а у 60% из них все еще наблюдались признаки стойкого воспаления миокарда более чем через два месяца после выздоровления [39]. Результаты исследования дают основания предполагать, что развитие долгосрочных последствий, таких как аритмия и сердечная недостаточность, также вероятно у практически здоровых людей [40].

ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Повреждение миокарда имеет прямой и опосредованный механизм. Прямое повреждение через вирусную инфекцию было продемонстрировано в исследовании S. Fox [41]. По данным аутопсии вирус SARS-CoV-2 выявлен в ткани миокарда у 62,5% пациентов [42].

D. Lindner et al. [43] продемонстрировали присутствие вирусных частиц SARS-CoV-2 в сердцах 59% последовательных вскрытий; вирусная нагрузка была клинически значимой у 41%. Следует отметить, что вирусные частицы были выделены не внутри кардиомиоцитов, а скорее в интерстициальных клетках, включая перициты и макрофаги.

C. Basso et al. [44] по результатам 21 аутопсии определили миокардит (рассматриваемый как лимфоцитарная инфильтрация и некроз миоцитов) в 14% случаев, интерстициальную инфильтрацию макрофагами – в 86%, а перикардит и повреждение правого желудочка – в 19% соответственно. По данным M. Halushka, R. Vander Heide (аутопсия – 277 пациентов), лимфоцитарный миокардит был зарегистрирован у 7,2% больных, однако только в 1,4% случаев соответствовал гистологическим критериям миокардита [45]. Таким образом, вирусный миокардит, вероятно, имеет неосновную роль в патогенезе при SARS-CoV-2-инфекции.

Косвенное повреждение миокарда реализуется посредством воспалительной реакции и изменения белкового состава клеток [46]. Выздоровевшие пациенты имеют долгосрочные кардиометаболические нарушения,

схожие с последствиями атипичной пневмонии [47]. Повреждению миокарда при SARS-CoV2 способствуют: снижение сердечного резерва, использование кортикостероидов и нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 у пациентов с COVID-19 приводит к гиперактивации РААС с последующим нарушением регуляции электролитов и гомеостаза жидкости [48]. Таким образом, чрезмерная вазоконстрикция и ускорение кровотока увеличивают риск тромбоза и гипертонии [49]. Кроме того, высокое кровяное давление увеличивает постнагрузку на сердце и впоследствии вызывает органические патологические изменения, такие как дилатация сердца, миокардиальный фиброз или рубцевание [50]. Такая вирусная кардиомиопатия в дальнейшем может приводить к неблагоприятному ремоделированию желудочков и аритмиям [51].

J. Radin et al. показали, что у пациентов с COVID-19 была диагностирована длительная тахикардия, которая продолжалась в среднем 79 дней после появления симптомов. 13,7% пациентов не возвращались к исходному уровню ЧСС в покое до истечения 133 дней от дебюта заболевания. Кроме того, у госпитализированных пациентов в три раза выше риск тяжелых последствий, таких как сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда и инсульт в сравнении с группой контроля [52, 53].

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ SARS-COV-2

Повышение уровня сердечного тропонина у пациентов с COVID-19 может быть свидетельством некроза и/или ишемии миокарда [54]. M. Bois et al. предположили развитие микротромбоза вследствие COVID-19. Было обнаружено, что посмертные фибриновые микротромбы встречались чаще (80%), чем острый ишемический инсульт (13%) и миокардит (33%), что указывает на основную роль тромбоза в повреждении миокарда [55]. S. Fox, R. Vander Heide предположили, что гипоксия и повреждение микрососудов легких могут привести к стрессу правых отделов сердца и некрозу кардиомиоцитов, что усиливает развитие эндотелиита, связанных с ним микротромбов и изменение уровня ренин-ангиотензинового фермента, повреждение микрососудистого русла. Повышенный уровень интерлейкинов-1 (IL), IL-16, IL-17, IL-22, γ-интерферон (IFN), фактор некроза опухоли α (TNF) также способствуют повреждению миокарда, вызывая эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, активацию тромбоцитов [41]. Исследование, проведенное в китайском Ухане, продемонстрировало ухудшение состояния пациентов при повышении IL-6 [56, 57]. Это впоследствии приводило к развитию осложнений, в т. ч. миокардита [58].

Гиперкоагуляция при COVID-19 реализуется за счет повышения уровня D-димера, фибриногена, продуктов распада фибрина и фактора фон Виллебранда. Данные изменения напрямую влияют на тяжесть заболевания, риск тромбозов и являются отражением эндотелиальной дисфункции. Выделяют несколько причин развития эндо-

телиальной дисфункции: в первую очередь это прямое повреждение вируса SARS-CoV-2 за счет непосредственно-го проникновения в эндотелиальные клетки. Z. Varga [14] продемонстрировал наличие фрагментов вируса SARS-CoV-2 и апоптотических телец в эндотелии микрососудов миокарда, легких, печени, тонкого кишечника и почек.

Цитокиновый шторм и иммуноопосредованное повреждение клеток являются следующим этапом в формировании эндотелиальной дисфункции. Цитокины и белковые провоспалительные медиаторы играют ключевую роль в нарушении функции эндотелия [59]. По данным современных исследований, повышение содержания провоспалительных цитокинов у больных COVID-19 напрямую взаимосвязано с увеличением уровней маркеров васкулита и маркеров ремоделирования сосудов [59, 60].

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Механизмы стойкого повреждения сердца после острого заболевания все еще плохо изучены. Одним из возможных объяснений является хроническая воспалительная реакция, вызванная стойкими вирусными резервуарами в сердце после острой инфекции. Развитию хронического процесса способствует ожирение. Периваскулярная жировая ткань стимулирует выработку адипокинов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, которые приводят к формированию воспалительной реакции [61]. За счет активации нормальных Т-клеток увеличивается секреция хемокинов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию через разобщение эндотелиальной синтазы и выработки активных форм кислорода. Непреднамеренным последствием таких процессов может быть скрытое повреждение тканей, за которым следует хронический фиброз миокарда, приводящий к нарушению податливости желудочков, нарушению перфузии миокарда, повышению

жесткости миокарда, снижению сократительной способности и развитию потенциальной аритмии [62].

Вторым механизмом отсроченного повреждения является аутоиммунная реакция на сердечные антигены посредством молекулярной мимикрии [63]. Высокопроизводительный анализ протеома, по данным исследования А. Richter et al. [64, 65], выявил ряд аутоантител к гуморальным и тканевым антигенам у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Ряд продолжных цитокиновых и протеомных исследований выявил повышенную экспрессию протромботических факторов (фактор VIII, протромбин, ингибитор активатора плазминогена 1) после острой инфекции [66–68]. Это согласуется с растущими сообщениями об отсроченных эмболических осложнениях [69, 70]. Ожидается, что высокая распространенность тромбоза легочных сосудов (5–30%), особенно у госпитализированных пациентов, также повысит будущий риск хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [66, 69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции остается актуальной задачей и имеет большое экономическое и социальное значение. Понимание механизмов развития постковидного синдрома, факторов риска, своевременная диагностика клинических проявлений способствуют формированию оперативной и рациональной медико-социальной помощи переболевшим COVID-19 и помогают избежать тяжелых кардиологических последствий в будущем у данных пациентов.

Поступила / Received 28.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2022
Принята в печать / Accepted 15.08.2022



Список литературы / References

1. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
2. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(6):94–104. <https://doi.org/10.20969/VSKM>.
Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilieva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem deficits. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021;14(6):94–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM>.
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
4. Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F., Gieselmann L., Gruell H. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
5. Hirschtick J.L., Titus A.R., Slocum E., Power L.E., Hirschtick R.E., Elliott M.R. et al. Population-based estimates of post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (PASC) prevalence and characteristics. *Clin Infect Dis.* 2021;73:2055–2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8240848>.
6. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D., Magedson A., Wolf C.R. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>.
7. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., Riley S., Darzi A., Cooke G, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021.06.28.21259452. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>.
8. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27:626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
10. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747–758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4).
11. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., Simon J., Kirchner M., Lim A. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>.
12. Mahmud R., Rahman M.M., Rassel M.A., Monayem F.B., Sayeed S.J.B., Islam M.S. et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: a prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS ONE.* 2021;16:e0249644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644>.
13. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J., Mitchell R.E., Niedzwiedz C.L., Yang T.C. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv.* 2021.06.24.21259277. <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>.
14. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after

- hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1275–1287. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
15. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Resp Med*. 2021;9:747–754. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00174-0).
 16. Lyons D., Frampton M., Naqvi S., Donohoe D., Adams G., Glynn K. Fallout from the COVID-19 pandemic – should we prepare for a tsunami of post viral depression? *Ir J Psychol Med*. 2020;37:295–300. <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.40>.
 17. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2020;8:61–69. Available at: <https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080/21641846.2020.1778227>.
 18. Hotchin N., Read R., Smith D., Crawford D. Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect*. 1989;18:143–150. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
 19. Bond P.A. role for herpes simplex virus in the aetiology of chronic fatigue syndrome and related disorders. *Med Hypotheses*. 1993;40:301–308. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(93\)90010-n](https://doi.org/10.1016/0306-9877(93)90010-n).
 20. Carod-Artal F.J. Post-Ebolavirus disease syndrome: what do we know? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1185–1187. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1079128>.
 21. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
 22. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020;586:170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>.
 23. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020;396(10255):874. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32000-6).
 24. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Международный эндокринологический журнал*. 2013;(2):19–24. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>. Butrova S.A. From the obesity epidemic to the diabetes epidemic. *International Journal of Endocrinology*. 2013;(2):19–24. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>.
 25. Лескова И.В., Ершова Е.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):20–26. <https://doi.org/10.14341/omet9988>. Leskova I.V., Ershova E.V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
 26. Grosso G. Obesity during COVID-19: an underrated pandemic? *EClinicalMedicine*. 2021;39:101062. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(21\)00342-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(21)00342-4.pdf).
 27. Ritchie S., Connell J. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:319–326. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>.
 28. Petrey A.C., Qeadan F., Middleton E.A., Pinchuk I.V., Campbell R.A., Beswick E.J. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):55–66. <https://doi.org/10.1002/jlb.3cova0820-410rrr>.
 29. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
 30. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:533–534. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
 31. Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R. et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398:223–237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00799-6).
 32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
 33. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>.
 34. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasini D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>.
 35. Hu Z., Li S., Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin-6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:30–31. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.08.001>.
 36. Chatrath N., Kaza N., Pabari P.A., Fox K., Mayet J., Barton C. et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7:4443–4447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13059>.
 37. Alvarez-Garcia J., Lee S., Gupta A., Cagliostro M., Joshi A.A., Rivas-Lasarte M. et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2334–2348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>.
 38. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
 39. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
 40. Kopanczyk R., Kumar N., Papadimos T. Post-Acute COVID-19 Syndrome for Anesthesiologists: A Narrative Review and a Pragmatic Approach to Clinical Care. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;36(8):2727–2737. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.051>.
 41. Fox S.E., Vander Heide R.S. COVID-19: the heart of the matter—pathological changes and a proposed mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26:217–224. <https://doi.org/10.1177/1074248421995356>.
 42. Lindner D., Fitzek A., Brauningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):1281–1285. Available at: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03183-z>.
 43. Lindner D., Fitzek A., Brauningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
 44. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
 45. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>.
 46. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17:1463–1471. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
 47. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>.
 48. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E. et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1930–1936. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>.
 49. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181:1016–1035.e19. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
 50. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Ilturatte E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441–2448. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
 51. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142:68–78. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
 52. Radin J.M., Quer G., Ramos E., Baca-Motes K., Gadaleta M., Topol E.J., Steinhilb S.R. Assessment of Prolonged Physiological and Behavioral Changes Associated With COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115959. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15959>.
 53. Wong S., Fan B., Huang W., Chia Y. ST-segment elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients: A case series. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(5):425–430. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000368>.
 54. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., Bragato R., Silbiger J.J., Vicenzi M. et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2043–2055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>.
 55. Bois M.C., Boire N.A., Layman A.J., Aubry M.C., Alexander M.P., Roden A.C. et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation*. 2021;143:230–243. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050754>.
 56. Nabors C., Sridhar A., Hooda U., Lobo S.A., Levine A., Frishman W.H., Dhand A. Characteristics and Outcomes of Patients 80 Years and Older Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cardiol Rev*. 2021;29(1):39–42. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000368>.
 57. Li X., Pan X., Li Y., An N., Xing Y., Yang F. et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2020;24:468. <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03183-z>.
 58. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–810. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

59. Sims J.T., Krishnan V., Chang C.Y., Engle S.M., Casalini G., Rodgers G.H. et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):107–111. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.031>.
60. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A.P., Borges N.H., Godoy T.M., Miggiolaro A.F.R.D.S. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2404–2407. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314860>.
61. Pollack A., Kontorovich A.R., Fuster V., Dec G.W. Viral myocarditis – diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670–680. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.108>.
62. Kim H.W., de Chantemèle E.J.B., Weintraub N.L. Perivascular adipocytes in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:2220–222. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312304>.
63. Blagova O., Varionchik N., Zaidenov V., Savina P., Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol.* 2021;51:893–902. <https://doi.org/10.1002/eji.202048930>.
64. Richter A.G., Shields A.M., Karim A., Birch D., Faustini S.E., Steadman L. et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol.* 2021;205:99–105. <https://doi.org/10.1111/cei.13623>.
65. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M., Sanchez-Sendin E., Rocco A. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021;93:415–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>.
66. Talla A., Vasaikar S.V., Lemos M.P., Moodie Z., Peabworth M.-P.L., Henderson K.E. et al. Longitudinal immune dynamics of mild COVID-19 define signatures of recovery and persistence. *bioRxiv [Preprint]*. 2021.05.26.442666. <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.442666>.
67. von Meijenföldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N. et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* 2021;5(3):756–759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>.
68. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):93–99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>.
69. Suzuki Y.J., Nikolaienko S.I., Shults N.V., Gychka S.G. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses.* 2021;147:110483. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110483>.
70. Vechi H.T., Maia L.R., Alves M.D.M. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e63. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062063>.

Информация об авторах:

Редькина Ирина Николаевна, эндокринолог, аспирант кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; irina.redk@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Бессонова Марина Игоревна, заслуженный врач РФ, директор Тюменского кардиологического научного центра — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; marina_besson@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Redkina, Endocrinologist, Graduate Student of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Marina I. Bessonova, Director of the Tyumen Cardiology Research Center, Honored Doctor of the Russian Federation, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaita St., Tyumen, 625026, Russia; marina_besson@mail.ru