

Сердечно-сосудистые осложнения в контексте COVID-19: нарушения ритма сердца

А.С. Змитрукевич^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6665-8601>, andrey1881889@gmail.com

А.Е. Мамедова³, <https://orcid.org/0000-0001-9183-3216>, kopats_93@mail.ru

Е.В. Резник^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

¹ Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 81

⁴ Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1

Резюме

Пандемия COVID-19 стала глобальным кризисом беспрецедентного уровня для всего человечества. Весь процесс изучения заболевания (этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика, прогноз) был непростым, т. к. COVID-19 – это относительно новая нозология, с которой мир никогда не сталкивался. Сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 играют немаловажную роль в прогнозе заболеваемости и смертности. По мере распространения пандемии COVID-19 появляется все больше пациентов с нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией и прочими сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может быть связано с воздействием коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) на дыхательную, сердечно-сосудистую и прочие системы, а также с развитием воспаления. Во время пандемии COVID-19 стало больше пациентов с аритмиями. По некоторым данным, риск развития аритмий при COVID-19 у госпитализированных пациентов варьирует от 7,57 до 17,97%. Основными причинами аритмии в контексте COVID-19 являются гипоксия (острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы), миокардит (прямое и косвенное воздействие SARS-CoV-2 на миокард), электролитный дисбаланс, вегетативная дисфункция, используемые при COVID-19 кардиотоксичные препараты. Зачастую причин может быть несколько, и разобраться, какая именно стала основной для каждого пациента, достаточно трудно. В этом обзоре основное внимание уделяется потенциальным механизмам развития нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19. Кардиологи, терапевты и врачи общей практики должны знать об особенностях сердечно-сосудистых осложнений при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, гипоксия, миокардит, электролиты, постковидный синдром, тромбоэмболия

Для цитирования: Змитрукевич АС, Мамедова АЕ, Резник ЕВ. Сердечно-сосудистые осложнения в контексте COVID-19: нарушения ритма сердца. *Медицинский совет*. 2023;17(16):138–147. <https://doi.org/10.21518/ms2023-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular complications in the context of COVID-19: arrhythmias

Andrei S. Zmitrukevich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6665-8601>, andrey1881889@gmail.com

Anastasiya E. Mamedova³, <https://orcid.org/0000-0001-9183-3216>, kopats_93@mail.ru

Elena V. Reznik^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

¹ City Polyclinic No. 11; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Grodno State Medical University; 81, Gorky St., Grodno, 230009, Belarus

⁴ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva; 42, Bldg. 2, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has become a global crisis of unprecedented level for all mankind. The whole process of studying the disease (etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prevention, prognosis) was not easy, because COVID-19 is a relatively new nosology that the world has never encountered. Cardiovascular complications in COVID-19 play an important role in the prognosis of morbidity and mortality. As the COVID-19 pandemic spreads, more and more patients with cardiac arrhythmias, arterial hypertension and other cardiovascular complications appear. This may be due to the impact of the SARS-CoV-2 virus on the respiratory, cardiovascular and other systems, as well as the development of inflammation. During the COVID-19 pandemic, there were more patients with arrhythmias. According to some data, the risk of arrhythmias in COVID-19 in hospitalized patients varies from 7.57% to 17.97%. The main causes of arrhythmia in the context of COVID-19 are hypoxia (acute respiratory distress syndrome, pulmonary embolism, the effect of SARS-CoV-2 on chemoreceptors), myocarditis (direct and indirect effects of SARS-CoV-2 on the myocardium), electrolyte imbalance, autonomic dysfunction, cardiotoxic drugs used in COVID-19.

There can often be several reasons, and it is quite difficult to figure out which one has become the main one for each patient. This review focuses on the potential mechanisms for the development of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. Cardiologists, therapists and family medicine physicians should be aware of cardiovascular complications in the management of patients with COVID-19, and the prophylactic medical examination of the population.

Keywords: autonomic dysfunction, hypoxia, myocarditis, electrolytes, post-COVID syndrome, thromboembolism

For citation: Zmitrukevich AS, Mamedova AE, Reznik EV. Cardiovascular complications in the context of COVID-19: arrhythmias. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):138–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-309>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы способны вызывать ряд острых и хронических заболеваний. Вызванная коронавирусом атипичная пневмония среди населения Китая в 2002 г. стала поводом для всемирной эпидемии с тяжелой заболеваемостью и высоким уровнем смертности, особенно среди пожилых людей [1]. Впервые человеческие коронавирусы (ЧКоВ, или HCoV) были описаны в 1960-х гг. при изучении методов лечения пациентов с обычной простудой. С тех пор описано множество HCoV, особенно те, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) (ТОРС-КоВ, или SARS-CoV), а также ближневосточный респираторный синдром (БВРС) (БВРС-КоВ, или MERS-CoV). Кроме того, межвидовая передача инфекции и появление новых побочных явлений при заражении могут привести к циклическому возникновению новых видов коронавирусов [2].

Пандемия COVID-19 вызвана новым коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые вирус был выявлен путем секвенирования генома вирусной РНК 12 декабря 2019 г. в г. Ухане, Китай [3]. Учитывая быстрое распространение вируса по всему миру, а также последствия в международном масштабе, 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. Количество инфицированных вирусом SARS-CoV-2 исчисляется миллионами.

Пациенты с COVID-19 могут иметь ряд симптомов. Наиболее распространенными в начале заболевания могут быть лихорадка, сухой кашель, миалгия и общая слабость. Менее распространенные симптомы: кашель с отхождением мокроты, головная боль, диарея, одышка. Анализ крови госпитализированных пациентов с COVID-19 чаще показывает лейкопению, лимфопению, повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и протромбинового времени. Реже встречается увеличение уровня аспартатаминотрансферазы и высокочувствительного сердечного тропонина I. Концентрации ИЛ1В, ИЛ1РА, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, основного фактора роста фибробластов (ФРФ), ФНО-α, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ИФН-γ, интерферон-гамма-индуцируемого белка 10 (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), макрофагальных белков воспаления (MIP-1α и MIP-1β), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плазме крови

были также выше нормы, что говорит о гипертрофической реакции организма. При госпитализации у подавляющего большинства пациентов обнаруживаются типичные изменения на снимках компьютерной томографии грудной клетки в виде зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» [4].

Существует большое количество данных, подтверждающих связь COVID-19 с патологией сердечно-сосудистой системы [5]. Большая часть исследований связывает новые сердечно-сосудистые события в контексте COVID-19 с диссеминированной эндотелиопатией. Прямыми и косвенными путями вирус SARS-CoV-2 вызывает дисфункцию эндотелия, в ответ на которую организм инфицированного запускает гипертрофическую реакцию и гиперкоагуляцию. Не исключается воздействие вируса на кардиомиоциты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей и прочей литературы производился в PubMed, Google Scholar, eLibrary. Ключевыми словами при поиске информации стали: «COVID-19»; «SARS-CoV-2»; «Аритмия»; «Вегетативная дисфункция»; «Гипоксия»; «Миокардит»; «Электролиты»; «Эндотелиопатия»; «Arrhythmia»; «Autonomic dysfunction»; «Hypoxia»; «Myocarditis»; «Electrolytes»; «Endotheliopathy». Подбор источников информации ограничен временным интервалом (с 28.12.2019 по 28.03.2023 г.). В отчет включены ретроспективные исследования, метаанализы, клинические рекомендации, систематические обзоры, описанные случаи заболеваний, ретроспективные исследования, базы данных, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям и COVID-19. Врачи, занимающиеся диагностикой и лечением пациентов с COVID-19, имеют опыт всесторонней и критической оценки литературы. Поэтому при поиске литературы оценивались исследования специалистов большого спектра профилей. Обзор литературы был ограничен опубликованными на русском и английском языках исследованиями. В общей сложности проанализировано более 300 источников информации, при этом отобрано 63.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

По мере распространения пандемии COVID-19 появляется все больше пациентов с нарушением ритма сердца, артериальной гипертензией [6] и прочими сердечно-сосудистыми осложнениями. Связано это с воздействием

вируса SARS-CoV-2 на дыхательную, сердечно-сосудистую и прочие системы, а также на воспалительный процесс.

В литературе описано много случаев аритмий в контексте COVID-19. Например, в результате наблюдения 138 госпитализированных пациентов в больнице Чжуннань Уханьского университета более 11,5% имели осложнения в виде нарушения ритма сердца [7]. Из 700 госпитализированных пациентов с COVID-19 было выявлено 53 (7,57%) случая нарушения ритма сердца (9 остановок сердца, 25 фибрилляций предсердий (ФП), 9 клинически значимых брадикардий и 10 желудочковых тахикардий), при этом ассоциаций между полом, расой, индексом массы тела, диабетом, гипертонией и хронической болезнью почек с какой-либо из категорий аритмии не было выявлено [8]. В другом исследовании, в котором приняли участие 132 госпитализированных пациента с COVID-19, эпизоды нарушения ритма сердца были выявлены у 12 пациентов (9%): 8 ФП (4 пароксизмальные и 4 постоянные формы, при этом только у 2 из 12 (17%) были новые эпизоды), 4 наджелудочковые тахикардии (из них только одна пароксизмальная); при этом авторы исследования отмечают низкий риск развития аритмии у клинически стабильных пациентов [9]. Более обширное исследование показало, что из 9 564 пациентов ФП в период с 1 марта по 27 апреля 2020 г. возникла у 1 687 (17,6%), к тому же авторы отметили более высокую госпитальную смертность у пациентов с впервые возникшей ФП по сравнению с пациентами с ФП в анамнезе [10]. В опубликованных метаанализах, оценивавших аритмии в контексте COVID-19, подтверждается высокий риск развития аритмии. В результате одного из них группой авторов установлено, что аритмия достоверно ассоциирована с тяжело-больными стационарными пациентами с пневмонией COVID-19 с общим отношением шансов 17,97% (105 случаев (30,09%) аритмии у тяжелобольных и 34 случая (2,82%) у нетяжелобольных), при этом было изучено 1 553 госпитализированных пациента с тяжелыми и нетяжелыми степенями тяжести COVID-19 [11]. Более обширный метаанализ, в который было включено 56 исследований из 11 стран, в которых было изучено 17 435 пациентов с COVID-19, показал, что общая частота аритмий у пациентов с COVID-19 составила 16,8% (12,0% – неклассифицированные аритмии, 8,2% – фибрилляция/трепетание предсердий, 10,8% – нарушения проводимости, 8,6% – преждевременное сокращение и 3,3% – фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия), при этом смертность среди пациентов с аритмией составила 20,3% [12].

Наиболее частыми причинами развития аритмий на фоне COVID-19 являются:

1. Гипоксия.
 - 1.1. Острый респираторный дистресс-синдром.
 - 1.2. Тромбоэмболия легочной артерии.
 - 1.3. Воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы.
2. Кардиотоксичные лекарственные средства, используемые при лечении COVID-19.
3. Миокардит.
 - 3.1. Прямое воздействие SARS-CoV-2 на миокард.
 - 3.2. Косвенное воздействие SARS-CoV-2 на миокард.

3.2.1. Гипервоспалительный синдром.

3.2.2. Мультисистемный воспалительный синдром.

3.2.3. Присоединение бактериальной инфекции.

4. Электролитный дисбаланс.

5. Вегетативная дисфункция.

Зачастую причин может быть несколько, и разобраться, какая именно стала основной для каждого пациента, достаточно трудно, особенно во время пандемии COVID-19.

ГИПОКСИЯ

Гипоксия – это патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении органов и тканей кислородом. Недостаток кислорода в крови называется «гипоксемия». При гипоксии часто наблюдается ослабление симпатических и парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, что может способствовать нарушению ритма сердца [13]. Гипоксия играет определенную роль во многих заболеваниях, в частности оказывает широкий спектр воздействия на сердечный метаболизм. Гипоксическое воздействие может быть острым и хроническим. Метаболические эффекты острой гипоксии включают увеличение гликолитического потока и транзиторный лактатацидоз, а при хронической гипоксии сердце подавляет процессы потребления кислорода и усиливает гликолиз в попытке увеличить выработку аденозинтрифосфата (АТФ) [14]. Гипоксемия оказывает прямое неблагоприятное воздействие на электрическую стабильность сердца, а также активирует хеморефлексы, что приводит к симпатической вазоконстрикции и повышению артериального давления [15].

У пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести отмечается снижение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂). Гипоксемия напрямую связана с госпитальной летальностью пациентов с COVID-19 [16]. Среди причин гипоксии при COVID-19 можно выделить следующие: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Острый респираторный дистресс-синдром представляет собой опасный для жизни некардиогенный отек. Обычно ОРДС связан с критическими заболеваниями, такими как сепсис (бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный), тяжелые травмы, а также аутоиммунные и коллагеновые сосудистые заболевания. Прогрессирующая легочная гипоксия и синдром полиорганной дисфункции с тяжелым воспалением являются основными причинами смерти на фоне ОРДС. В основе патогенеза ОРДС стоит эндотелиопатия. Активация комплемента является частью иммунного ответа против патогена. Однако если эндотелиальный белок CD59, регулирующий комплемент, недостаточно экспрессируется, то мембраноатакующий комплекс системы комплемента может вызвать повреждение легочных сосудов и спровоцировать эндотелиопатию. Эндотелиопатия активирует два независимых

молекулярных пути: воспалительный и микротромботический. Воспалительный путь инициирует высвобождение воспалительных цитокинов, а микротромботический путь приводит к образованию микротромбов, состоящих из комплексов тромбоцитов и необычно больших мультимеров фактора Виллебранда. Образовавшиеся микротромбы закрепляются на поврежденных эндотелиальных клетках и вызывают диссеминированный внутрисосудистый микротромбоз [17].

Септическое осложнение COVID-19 характеризуется ОРДС, т. к. для SARS-CoV-2 свойственен легочный тропизм, а эндотелий хозяина отличается гетерогенностью. Способность SARS-CoV-2 связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2) мембран эндотелиальных клеток хозяина дополняет процесс активации комплемента в ответ на вирусную септицемию [18].

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Установлено, что COVID-19 является сложным заболеванием системы гемостаза, включающего сочетание различных фенотипов тромбоза. Распространенность коагулопатии и венозной тромбоземболии при COVID-19 поразительно высокая. Однако причины более высокого риска тромбоза у пациентов с COVID-19 в сравнении с другими инфекционными заболеваниями пока не известны.

Зачастую в начальной фазе инфекционного процесса уровни D-димера и фибриногена повышены, при этом уровни активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и количество тромбоцитов часто относительно нормальные. Превышающий верхнюю границу нормы в три раза повышенный уровень D-димера может быть предиктором венозной тромбоземболии. COVID-19 часто приводит к тромбозу крупных сосудов и тромбоземболическим осложнениям, включая ТЭЛА, вызывая гиперкоагуляцию с микроангиопатией и локальным тромбообразованием, а также системный дефект свертывания крови [19]. Состояние гиперкоагуляции может быть связано с прямой инвазией SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток с разрушением клеточных мембран и последующей деструкцией эндотелия [20]. Усилению деструкции эндотелия способствует гипервоспалительная реакция организма [21]. Микротромботический молекулярный путь, активированный диссеминированной эндотелиопатией, инициирует эндотелиальный экзоцитоз необычно больших мультимеров фактора Виллебранда и фактора VIII из телец Вайбеля – Паладе. В активированном пути прикрепленные к поврежденным эндотелиальным клеткам мультимеры фактора Виллебранда рекрутируют циркулирующие тромбоциты, тем самым запуская микро- и макротромбогенез [22]. Причем сниженное количество тромбоцитов, а также низкий уровень фибриногена могут быть связаны с повышенным риском венозной тромбоземболии [23].

Рецепторы АПФ2 распространены по всему организму и широко экспрессируются в сердце, сосудах, легких (особенно в пневмоцитах и макрофагах 2-го типа), кишечнике, почках, головном мозге. Важнейшей функцией АПФ2

в каскаде механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является деградация ангиотензина II до ангиотензина (1–7) и, соответственно, ограничение связывания ангиотензина II с рецепторами ангиотензина I. Антитромботический эффект ангиотензина (1–7) включает Mas-опосредованное высвобождение оксида азота (NO) из тромбоцитов [24]. Это значит, что АПФ2 способствует предотвращению сужения сосудов, усиления воспаления и образования тромбов. Дефицит АПФ2 после вирусной нагрузки приводит к усилению воспалительных и тромботических процессов в организме [25].

Частота венозных тромбоземболических осложнений у пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, колеблется от 20 до 35% [26]. Однако стоит отметить, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 являются маломобильными и, соответственно, фактор иммобилизации может увеличивать риск ТЭЛА [27]. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином снизила смертность у пациентов с тяжелыми инфекциями COVID-19 [19].

ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ

Множество пациентов с COVID-19 имеют гипоксию без одышки. Такое сочетание в литературе описывается как тихая гипоксия, однако в медицинских журналах этот термин встречается редко. Есть предположение, что SARS-CoV-2 оказывает своеобразное действие на систему контроля дыхания посредством воздействия на хеморецепторы к кислороду [28].

Дыхательные, сердечно-сосудистые и вегетативные реакции на гипоксию опосредуются возбуждением хеморефлекса артериальных хеморецепторов в теле сонной артерии, которые играют центральную роль в химическом контроле дыхания при хемотрансдукции физиологических стимулов в артериальной крови. Есть данные, свидетельствующие о том, что сигнальные молекулы, такие как ангиотензин II и провоспалительные цитокины, играют важную роль в модуляции активности хеморецепторов через рецепторы ангиотензина и цитокинов, экспрессируемых в хемочувствительных клетках аутокринно-паракринным образом. Таким образом, повышенная экспрессия рецепторов ангиотензина и цитокиновых путей приводит к усилению активности хеморецепторов в условиях гипоксии [29]. Известно, что при поражении легких SARS-CoV-2 повышается уровень ангиотензина II в плазме крови вследствие понижающей регуляции АПФ2 [30]. Рецепторы АПФ2 также экспрессируются в слизистой оболочке носа. Обонятельная дисфункция широко распространена при COVID-19. Ранее исследователи пришли к выводу, что вирус SARS-CoV проникает в мозг главным образом через обонятельную луковицу и приводит к транзиторному распространению в связанные области мозга [31].

Однако еще точно не известно, получает ли SARS-CoV-2 доступ к мозгу через обонятельную луковицу. Также стоит выяснить, играют ли рецепторы АПФ2 роль в подавлении реакции на одышку, а также существует ли связь между обонятельной дисфункцией и одышкой [28].

КАРДИОТОКСИЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве причин развития множества сердечно-сосудистых изменений при COVID-19 особую роль занимают кардиотоксичные препараты. Наиболее частым побочным эффектом кардиотоксичных препаратов, используемых при COVID-19, является изменение интервала QT. Опасные для жизни аритмии могут быть вызваны удлинением интервала QT [32]. Наиболее распространенные препараты для лечения COVID-19 и их кардиотоксичные эффекты представлены в *таблице*. Важно учитывать особенности некоторых лекарственных средств при лечении пациентов с COVID-19. Некоторые препараты уже запрещено использовать при COVID-19, однако с последствиями их приема до сих пор сталкиваются врачи [33].

ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ

Острый миокардит очень сложный в диагностике ввиду большого разнообразия клинических проявлений и течения, а также сложности в организации верификации диагноза. Миокардиты являются этиопатогенетической основой 3–11% некоронарогенных (неишемических) аритмий согласно данным литературы [34].

Воздействие SARS-CoV-2 на миокард, эпикард и перикард может быть прямым и косвенным. Однако оба механизма воздействия зачастую взаимодополняемые.

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Вирус может специфически быть локализован в кардиомиоцитах, при этом инициируя сильную цитотоксическую воспалительную реакцию Т-клеток. Есть доказательства, что SARS-CoV-2 попадает в клетку хозяина посредством связывания коронавируса S-белка с рецепторами АПФ2 мембран клеток [35]. АПФ2 является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наличие рецепторов АПФ2 на кардиомиоцитах может быть механизмом, с помощью которого SARS-CoV-2 вызывает лимфоцитарный миокардит. Повышенная экспрессия АПФ2 в кардиомиоцитах может увеличивать риск развития острого миокардита у пациентов с сердечной недостаточностью [36]. Однако научное сообщество не располагает достаточным количеством данных, подтверждающих механизм развития миокардита связью SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2.

Известен тот факт, что *in vitro* SARS-CoV-2 может инфицировать кардиомиоциты (полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека) и индуцировать апоптоз [37], а также способен вызывать повышенную регуляцию некоторых белков (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, мозговой натрийуретический пептид) [38]. Также SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции хозяина. На результатах исследований показано присутствие вирусных элементов в эндотелиальных

● **Таблица.** Потенциальные кардиотоксичные препараты, используемые при лечении COVID-19

● **Table.** Potential cardiotoxic drugs used in the treatment of COVID-19

| Лекарственный препарат | Механизм действия в отношении COVID-19 | Потенциальный кардиотоксичный эффект |
|---|--|--|
| Гидроксихлорохин (хлорохин) + азитромицин | 1. Противовирусное: повышение pH эндосом/лизосом с последующим ингибированием гликозилирования рецепторов АПФ2. 2. Иммуномодулирующее: модулирование функции Т-хелперов. 3. Противовоспалительное: снижение ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α, уменьшение окислительного стресса | <ul style="list-style-type: none"> Удлинение интервала QT. Гипертрофия желудочков, гипокинезия, сердечная недостаточность, легочная артериальная гипертензия, клапанная дисфункция. Блокада ветвей пучка, атриовентрикулярная (АВ) блокада |
| Фторхинолоны | 1. Противовирусное: связь с основной протеазой COVID-19 (Mpro). 2. Противовоспалительное: снижение ИЛ-1 и ФНО-α. 3. Ингибирование активных форм кислорода и оксида азота (NO) | <ul style="list-style-type: none"> Удлинение интервала QT |
| Ремдесвир | 1. Противовирусное: нуклеотид-аналоговый ингибитор РНК-полимераз | <ul style="list-style-type: none"> Брадикардия. Гипотензия. Остановка сердца. Удлинение интервала QT |
| Фавипиравир | 1. Противовирусное: ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (мутагенез вирусной РНК) | <ul style="list-style-type: none"> Удлинение интервала QT |
| Интерферон-α2b | 1. Противовирусное: ингибирование транскрипции и репликации вирусов. 2. Иммуномодулирующее: разнообразное воздействие на иммунную систему | <ul style="list-style-type: none"> АВ-блокада. Желудочковые аритмии. Дилатационная кардиомиопатия. ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром (ОКС), острый инфаркт миокарда, внезапная смерть. Перикардит |
| Глюкокортикоиды | 1. Противовирусное: воздействие на белок Nsp15-вируса. 2. Иммуномодулирующее: подавление Т-клеток с блокированием замедленных реакций гиперчувствительности. 3. Противовоспалительное: синтез противовоспалительных медиаторов и ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ИФН-γ) | <ul style="list-style-type: none"> Брадикардия. Гипертензия. Острый инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность |

клетках и накопление воспалительных клеток. Причем эндотелиальные и воспалительные клетки имели признаки гибели [39]. В дополнение к основной легочной патологии фиксировались случаи лимфоцитарного миокардита, перикардита, мультифокального острого повреждения кардиомиоцитов без воспалительных клеточных инфильтратов [40]. Это тоже может способствовать развитию аритмий.

Описан случай 69-летнего мужчины с рефрактерным кардиогенным шоком без значительного поражения легких. После вскрытия было установлено, что коронарный атеросклероз был без осложнений, микроскопически зафиксирована интенсивная мультифокальная воспалительная инфильтрация в желудочках и перегородке, состоящей в большинстве из макрофагов и CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также положительный иммуногистохимический результат на РНК SARS-CoV-2 в ткани сердца [41]. По данным реестра вскрытий, из 16 умерших от COVID-19 пациентов только в 2 случаях вирус был обнаружен в сердце [42]. Группа авторов исследовали сердечную ткань из 39 последовательных случаев вскрытия, в результате которых задокументировано наличие вирусной нагрузки у 41% случаев, а также увеличение провоспалительных компонентов (CD3+, CD45+ и CD68+-клетки в миокарде, экспрессия генов ФНО- α , ИФН- γ , хемокин (C-C-мотив) лиганд 5 (CCL5), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) [43]. Рассматривая прижизненный контроль за пациентами с COVID-19, стоит отметить два описанных случая. В первом случае речь идет о 53-летней женщине с положительным результатом на SARS-CoV-2 без признаков интерстициальной пневмонии, у которой на ЭКГ зафиксирован диффузный подъем ST, в крови повышены уровни высокочувствительного тропонина Т и мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), на МРТ описано увеличение толщины стенки с диффузным бивентрикулярным гипокинезом, особенно в верхушечных отделах, и тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 35%). Из-за наличия перикардального выпота, особенно вокруг правых камер сердца, клиническая картина соответствовала острому миоперикардиту [44]. Во втором случае после ряда исследований (МРТ сердца, эндомикардиальная биопсия) окончательный диагноз стал следующим: «острый вируснегативный лимфоцитарный миокардит, связанный с респираторной инфекцией SARS-CoV-2» [45].

КОСВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Нередко SARS-CoV-2 вызывает миокардиодистрофию с временной задержкой между сердечными проявлениями и инфицированием SARS-CoV-2 организма хозяина, что наталкивает на гипотезу о косвенных механизмах повреждения миокарда. Следует понимать, что воспаление миокарда, вызванное только макрофагами и Т-клетками, можно наблюдать не только при COVID-19, но и при многих неинфекционных заболеваниях [42]. Косвенное воздействие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты включает в себя осложнения COVID-19, такие как

гипервоспалительный, мультисистемный воспалительный синдромы, присоединение бактериальной инфекции. Это тоже может способствовать развитию аритмий.

ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Воспаление и сердечная недостаточность тесно связаны и взаимно усиливают друг друга. Гипервоспалительный синдром характеризуется цитопенией, полиорганной недостаточностью и синдромом высвобождения цитокинов [46]. Гипервоспалительный синдром чаще вызывается тяжелыми вирусными инфекциями, в т. ч. SARS-CoV-2. В дополнение к повышенным сывороточным цитокинам для гипервоспалительного синдрома характерно повышение уровня ферритина в крови. В качестве источника ферритина вовлечены CD163-экспрессирующие макрофаги, которые играют важную роль в передаче сигналов ретикулоэндотелиального железа. Поэтому гипервоспалительный синдром альтернативно известен как синдром активации макрофагов [47].

Описана серия случаев молодых с COVID-19 мужчин без исходных факторов сердечно-сосудистого риска, у которых были выявлены гипервоспалительный синдром и полиорганная дисфункция, включая бивентрикулярную недостаточность и вазоплегию [48]. Рассматриваемые 11 молодых пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний имели острую неишемическую дисфункцию левого желудочка и повышение уровня тропонина. Девять пациентов имели синусовую тахикардию на ЭКГ, у одного была острая АВ-блокада с блокадой левой ножки пучка Гиса, у пяти пациентов были аномалии ST или Т, имитирующие острый коронарный синдром. От умеренной до тяжелой степени была снижена фракция выброса левого желудочка у всех пациентов. Диагноз «миокардит» был установлен в соответствии с критериями Лейк-Луиза у шести пациентов, которым удалось провести МРТ сердца. Вышеуказанные данные исключают повреждение миокарда стрессом, или инфаркт миокарда 2-го типа [49].

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Во время пандемии COVID-19 клиницисты столкнулись с широким спектром состояний пациентов. Одним из менее изученных осложнений, связанных с SARS-CoV-2, является мультисистемный воспалительный синдром (MBC). MBC может быть как у детей, так и у взрослых [50, 51]. Клинические признаки включали повышенные маркеры воспаления, сердечную дисфункцию и пр. Описан случай смерти от молниеносного миокардита 26-летнего мужчины без исходных сопутствующих заболеваний. Гистологически выявлен некроз миокарда, окруженный цитотоксическими Т-клетками и макрофагами. Секвенирование Т-клеточного рецептора миокарда выявило гипердоминантные клоны с очень похожими последовательностями, которые специфичны для эпитопов SARS-CoV-2. В кишечнике была обнаружена РНК SARS-CoV-2, что подтверждает диагноз мультисистемного воспалительного синдрома [52]. Следовательно, MBC можно рассматривать как причину поражения сердца и развития аритмий.

ПРИСОЕДИНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Еще одним косвенным механизмом повреждения миокарда является присоединение бактериальной инфекции. Острый эндокардит и COVID-19 могут проявляться одинаково, однако они требуют совершенно разных методов лечения. Тяжесть заболевания возрастает в определенных группах населения, особенно у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Описано множество случаев инфекционного эндокардита в контексте COVID-19. Например, в Румынии описан случай с 73-летней женщиной, у которой диагностирован инфекционный эндокардит *Enterococcus faecium* с молниеносным течением после перенесенного COVID-19 [53]. Также группа исследователей заметила увеличение заболеваемости инфекционным эндокардитом во время пандемии COVID-19. Возбудителем являлись *Enterococcus faecalis* (два случая), золотистый стафилококк и *Candida albicans* (по одному случаю) [54]. Более подробно были описаны два случая эндокардита в Нью-Йорке. Первым был случай эндокардита митрального клапана *Klebsiella pneumoniae*, приведшего к разрыву сосочковой мышцы и тяжелой митральной регургитации, а вторым – случай эндокардита аортального клапана *Streptococcus mitis* с тяжелой аортальной регургитацией и сердечной недостаточностью [55]. Инфекционный эндокардит сложно диагностировать ввиду того, что воспалительный синдром и ОРДС могут маскировать симптомы.

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

Показана связь миокардита с амилоидозом. Амилоидоз сердца может быть дополнительным фактором риска развития тяжелых кардиологических осложнений. Описаны случаи диагностики амилоидоза сердца после инфицирования SARS-CoV-2. По данным гистопатологического, иммуногистохимического, ультраструктурного и молекулярного анализа сердца, у 26,7% пациентов с COVID-19 был обнаружен амилоидоз сердца. Достаточно часто при вскрытии умерших от COVID-19 обнаруживались иммуногистохимические признаки транстиретинового амилоидоза, реже – отложение амилоида в легочной сосудистой сети [56]. Однако исследований касаясь выявления амилоидоза сердца при COVID-19 очень мало. Соответственно, данная теория требует более масштабных исследований.

НАРУШЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Электролитный дисбаланс может возникать при множестве заболеваний и способен провоцировать нарушения ритма сердца. Деполяризация и реполяризация кардиомиоцитов зависят от внутри- и внеклеточных сдвигов в градиентах ионов. При изменении уровней калия, магния и кальция в крови изменяются градиенты мембранного потенциала кардиомиоцитов и потенциал действия. Электролитный дисбаланс может оказывать глубокое влияние на сердечную проводимость, что отображается на ЭКГ. При гипокалиемии на ЭКГ может отмечаться

уменьшение амплитуды, а также инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST, повышение амплитуды зубца U, удлинение интервала QT-U. Гипомагниемия на ЭКГ часто напоминает ЭКГ-картину гипокалиемии с расширением комплекса QRS, а также может включать удлинение интервалов PR и QT, пик зубца Т и другие аномалии сегмента ST и зубца Т. Гипокалиемия и гипомагниемия predisposing к появлению желудочковой тахикардии и пируэтной тахикардии (torsade de pointes). Сообщается, что гипокальциемия в незначительной степени может приводить к удлинению интервала QT за счет увеличения потенциала действия и времени реполяризации. Удлинение интервала QT является распространенным следствием гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии [57].

Ввиду доказанной связи SARS-CoV-2 ПААС особое внимание стоит уделять обмену калия в организме при COVID-19. Гипокалиемия зачастую преобладает у пациентов с COVID-19. При исследовании 175 пациентов с гипокалиемией разных степеней тяжести основной причиной гипокалиемии была потеря калия с мочой. Однако коррекция уровня калия в крови на фоне COVID-19 достаточно сложная из-за деградации АПФ2 [58]. При воздействии SARS-CoV-2 на АПФ2 повышается активность ПААС, что ведет к повышенному уровню альдостерона. Повышенная активность ПААС усиливает дистальную доставку натрия и воды в собирательные каналы почки и выведение калия. Причем гипокалиемия может длиться более 5 мес. после перенесенного COVID-19 [59]. Также гипокалиемия является независимым предиктором потребности пациентов в инвазивной искусственной вентиляции легких, а также чувствительным биомаркером тяжелого прогрессирования COVID-19. Объединенный анализ с общим объемом выборки 1 415 пациентов с COVID-19 подтверждает, что тяжесть COVID-19 связана с низким уровнем электролитов в крови [60].

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Выделяют 3 симптоматические фазы COVID-19. «Острый COVID-19» включает признаки и симптомы в течение 4 нед. после начала заболевания, «продолжающийся симптоматический COVID-19» – от 4 до 12 нед., «синдром после COVID-19» – более 12 нед., при этом признаки и симптомы не объясняются альтернативным диагнозом. Продолжающийся симптоматический COVID-19 и синдром после COVID-19 можно объединить в одно понятие «длительный COVID-19» [61]. У выздоровевших пациентов после перенесенного COVID-19 может измениться один компонент или более вегетативной нервной системы. Вегетативная дисфункция может стать причиной синдрома постуральной ортостатической тахикардии, которая характеризуется устойчивым увеличением ЧСС на 30 или более ударов в минуту (40 уд/мин у пациентов в возрасте 12–19 лет) в течение 10 мин стояния или наклона головы вверх в течение 3 мес., при отсутствии ортостатической гипотензии [62]. Причем вегетативная дисфункция может быть ранним проявлением даже легкой формы COVID-19 [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 зачастую ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности аритмиями, обусловленными тем, что SARS-CoV-2 способен инициировать множество процессов в организме человека. Вышеуказанные данные показывают надежность доказательств для дальнейших фундаментальных и клинических

исследований нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19. Кардиологи, терапевты и врачи общей практики должны знать о сердечно-сосудистых осложнениях при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.



Поступила / Received 29.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Источник финансирования. При написании данной статьи авторы не использовали никаких грантов и прочих источников финансирования. Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов. Обзор составлен для публичного ознакомления.

Source of funding. The authors received no grant or other support from any funding agency to write this article. The authors declare that they have no competing interests. The review has been prepared to be available to the public.

Ограничения. Рассматриваемая литература, оценивающая последствия перенесенного заболевания COVID-19 в виде нарушения ритма сердца, а также прочих сердечно-сосудистых изменений, не дает достаточно убедительных данных связи COVID-19 и аритмии. В связи со снижением опасности доминирующих штаммов COVID-19 по всему миру, а также более организованной медицинской помощью населению количество исследований становится меньше. Необходимо больше исследований, особенно независимых.

Restrictions. The reviewed literature evaluating the effects of COVID-19 in the form of heart rhythm disorders, as well as other cardiovascular changes does not provide sufficiently convincing evidence about the association between COVID-19 and arrhythmia. Due to the fact that the threat level of dominant strains of COVID-19 has abated across the globe and the population is provided with higher value medical care, the number of studies is declining. More studies are needed, especially independent ones.

Список литературы / References

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>.
- Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398–401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>.
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):433–440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>.
- 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. *The 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).
- Zmitrukevich AS. Cardiovascular Changes in COVID19. *Acta Scie Medic.* 2022;6(Special Issue 2):32–39. <https://doi.org/10.31080/ASMS.2022.S02.0007>.
- Змитрукевич АС, Мамедова АЕ. Артериальная гипертензия при COVID-19. *Клиническая медицина.* 2023;101(1):26–31. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>.
Zmitrukevich AS, Mamedova AE. Arterial hypertension in COVID-19. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439–1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
- Sala S, Peretto G, De Luca G, Farina N, Campochiaro C, Tresoldi M et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(8):891–893. <https://doi.org/10.1111/pace.13987>.
- Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, Gandomi A, Lesser M, Chelico J et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):501–507. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.018>.
- Wen W, Zhang H, Zhou M, Cheng Y, Chen J, Wang M, Feng Z. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(21):11395–11401. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23632.
- Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):690. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03368-6>.
- Лобанов СА, Шишкин ЕВ, Кузнецова НО, Малагина АА, Хисматуллина ЗР, Насырова ЕВ и др. Влияние гипоксии на организм. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2017;(2):12–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29896278&ysclid=lmomvkg038689167109>.
- Lobanov SA, Shishkin EV, Kuznetsova NO, Malagina AA, Hismatullina ZP, Nasyrova EV et al. The effect of hypoxia on the body. *Bulletin of the Akmuulla Bashkir State Pedagogical University.* 2017;(2):12–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29896278&ysclid=lmomvkg038689167109>.
- Le Page LM, Rider OJ, Lewis AJ, Noden V, Kerr M, Giles L et al. Assessing the effect of hypoxia on cardiac metabolism using hyperpolarized ¹³C magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 2019;32(7):e4099. <https://doi.org/10.1002/nbm.4099>.
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(5):2095–2100. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.5.2095>.
- Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
- Chang JC. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619887437. <https://doi.org/10.1177/1076029619887437>.
- Chang JC. COVID-19 Sepsis: Pathogenesis and Endothelial Molecular Mechanisms Based on "Two-Path Unifying Theory" of Hemostasis and Endotheliopathy-Associated Vascular Microthrombotic Disease, and Proposed Therapeutic Approach with Antimicrothrombotic Therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:273–298. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S299357>.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–1364. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Cooke JP, Connor JH, Jain A. Acute and chronic cardiovascular manifestations of COVID-19: role for endotheliopathy. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021;17(5):53. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1044>.

23. Marvi TK, Stubblefield WB, Tillman BF, Tenforde MW, Patel MM, Lindsell CJ et al. Serial Thromboelastography and the Development of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022;4(1):e0618. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000618>.
24. Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC, Alenina N, Bader M, Santos RAS. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med.* 2008;14(1):28–35. <https://doi.org/10.2119/2007-00073.Fraga-Silva>.
25. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
26. Klok FA, Kruijff MJ, Van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
27. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(1):85–92. <https://doi.org/10.1002/rth2.12065>.
28. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
29. Fung ML. Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.09.014>.
30. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
31. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264–7775. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>.
32. Elming H, Brendorp B, Køber L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTC interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):289–294. <https://doi.org/10.1023/A:1016345412555>.
33. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
34. Гетман СИ, Чепель АИ, Тегза ВЮ. Диагностика миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2021;9–2(111):18–23. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.037>.
35. Getman SI, Chelpe AI, Tegza VYU. Diagnosis of myocarditis in the context of the COVID-19 PANDEMIC. *International Research Journal.* 2021;9–2(111):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.037>.
36. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):165–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>.
37. Vukusic K, Thorsell A, Muslimovic A, Jonsson M, Dellgren G, Lindahl A et al. Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04956-y>.
38. Sharma A, Garcia Jr G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, Svendsen CN. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv [Preprint].* 2020;1(4):100052. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052>.
39. Wong CK, Luk HK, Lai WH, Lau YM, Zhang RR, Wong ACP et al. Human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes platform to study SARS-CoV-2 related myocardial injury. *Circ J.* 2020;84(11):2027–2031. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0881>.
40. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
41. Basso C, Leone O, Rizzo S, Gaspari MD, van der Wal AC, Aubry MC 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>.
42. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D, Louis G. SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):577–581. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02500-z>.
43. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):314–325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>.
44. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger 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>.
45. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Roffo M, Tomasoni D et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819–824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
46. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861–1862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>.
47. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
48. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
49. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Olloomi M et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020;13(10):e007485. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>.
50. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N et al. Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multi-system inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest.* 2021;159(2):657–662. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2099>.
51. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Konkin L, Abrams J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
52. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>.
53. Vannella KM, Oguz C, Stein SR, Pittaluga S, Dikoglu E, Kanwal A et al. Evidence of SARS-CoV-2-Specific T-Cell-Mediated Myocarditis in a MIS-A Case. *Front Immunol.* 2021;12:779026. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779026>.
54. Bajdechi M, Vlad ND, Dumitrascu M, Mocanu E, Dumitru IM, Cernat RC, Rugină S. Bacterial endocarditis masked by COVID-19: A case report. *Exp Ther Med.* 2022;23(2):1–4. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11109>.
55. Ramos-Martínez A, Fernández-Cruz A, Domínguez F, Forteza A, Cobo M, Sánchez-Romero I, Asensio A. Hospital-acquired infective endocarditis during COVID-19 pandemic. *Infect Prev Pract.* 2020;2(3):100080. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100080>.
56. Hayes DE, Rhee DW, Hisamoto K, Smith D, Ro R, Vainrib AF et al. Two cases of acute endocarditis misdiagnosed as COVID-19 infection. *Echocardiography.* 2021;38(5):798–804. <https://doi.org/10.1111/echo.15021>.
57. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopper H, Deigendesch N et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>.
58. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004;27(2):153–160. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.04.006>.
59. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv.* 2020.02.27.20028530. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
60. Alnafey MO, Alangari AM, Alarifi AM, Abushara A. Persistent Hypokalemia post SARS-cov-2 infection, is it a life-long complication? Case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;62:358–361. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.049>.
61. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>.
62. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
63. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508–509. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.007>.
64. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, Brunetti V, Broccolini A, Gabrielli M et al. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neural Sci.* 2022;43:4635–4643. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06136-2>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – А.С. Змитрукевич**Концепция и дизайн исследования – А.С. Змитрукевич**Написание текста – А.С. Змитрукевич**Сбор и обработка материала – А.С. Змитрукевич**Обзор литературы – А.С. Змитрукевич, А.Е. Мамедова**Перевод на английский язык – А.С. Змитрукевич**Анализ материала – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник**Статистическая обработка – А.С. Змитрукевич**Редактирование – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник**Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник, А.Е. Мамедова***Contribution of authors:***Concept of the article – Andrei S. Zmitrukevich**Study concept and design – Andrei S. Zmitrukevich**Text development – Andrei S. Zmitrukevich**Collection and processing of material – Andrei S. Zmitrukevich**Literature review – Andrei S. Zmitrukevich, Anastasiya E. Mamedova**Translation into English – Andrei S. Zmitrukevich**Material analysis – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik**Statistical processing – Andrei S. Zmitrukevich**Editing – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik**Approval of the final version of the article – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik, Anastasiya E. Mamedova***Информация об авторах:**

Змитрукевич Андрей Станиславович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЛФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач общей практики (семейный врач), Городская поликлиника №11 Департамента здравоохранения города Москвы; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14; SPIN-код: 9865-1760; andrey1881889@gmail.com

Мамедова Анастасия Евгеньевна, ассистент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 81; SPIN-код: 7525-6743; kopats_93@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических заболеваний, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, врач УЗИ, Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; elenaresnik@gmail.com

Information about the authors:

Andrei S. Zmitrukevich, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Family Medicine Physician, City Polyclinic No. 11; 14 Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia; andrey1881889@gmail.com

Anastasiya E. Mamedova, Assistant of the Department of Biochemistry, Grodno State Medical University; 81, Gorky St., Grodno, 230009, Belarus; kopats_93@mail.ru

Elena V. Reznik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of General Medicine, Leading Researcher at the Rheumatic Diseases Research Laboratory; Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; General Practitioner, Cardiologist, Functional Diagnostics Doctor, Ultrasound Diagnostics Doctor, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva; 42, Bldg. 2, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; Researcher ID: N-6856-2016; elenaresnik@gmail.com