

COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз

С.С. Петриков, А.А. Иванников, М.К. Васильченко, А.Н. Эсауленко, Х.Г. Алиджанова✉

Учебный центр

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Алиджанова Хафиза Гафуровна, доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: doctorhafiza@mail.ru

ЦЕЛЬ

COVID-19, как и другие респираторные вирусы, имеет внелегочные проявления. В частности, воздействие вируса приводит к поражению сердечно-сосудистой системы (ССС), патофизиологические механизмы которого до конца не ясны; не сформировано полноценное понимание механизмов взаимодействия COVID-19 и ССС. В статье проанализированы современные представления о COVID-19, рассмотрены возможные звенья патогенеза, предпринята попытка систематизации патофизиологических механизмов поражения ССС и их осложнений, проанализирована связь с сердечно-сосудистой коморбидностью, описаны особенности патоморфологии и предположительный долгосрочный прогноз. Представленные сведения могут способствовать пониманию двустороннего взаимодействия кардиоваскулярных заболеваний и эффектов COVID-19 для разработки эффективных профилактических мер и принятия верного решения в выборе терапевтической тактики для пациента в рамках системного подхода.

Ключевые слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистая система, сердечно-сосудистые заболевания, ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), патофизиология, патоморфология, коморбидность, осложнения, долгосрочный прогноз

Для цитирования

Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2021;10(1):14–26. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АГ — артериальная гипертензия
 АПФ2 — Ангиотензин II
 АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМ — инфаркт миокарда
 КА — коронарная артерия
 КМП — кардиомиопатия
 ЛГ — легочная гипертензия
 НРС — нарушение ритма сердца
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОПК — острое повреждение канальцев
 ПЖ — правый желудочек
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД — сахарный диабет
 СН — сердечная недостаточность
 СНсФВ — СН с сохранной фракцией выброса
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения

СССо — сердечно-сосудистые события
 ССС — сердечно-сосудистая система
 СТ — синусовая тахикардия
 ФР — факторы риска
 ХЭД — хроническая эндотелиальная дисфункция
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ЯСТ — ядра солитарного тракта
 ↑ST — подъем ST
 CoV — геном коронавируса
 E — белок оболочки
 HCoV — человеческий коронавирус
 IL — интерлейкин
 M — белок мембраны
 MERS — средневосточный респираторный синдром
 N — белок нуклеокапсида
 PAI — ингибитор активатора плазминогена
 S — белок шипа
 TNF — фактор некроза опухоли
 tPA — тканевой активатор плазминогена

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь острых инфекций дыхательных путей и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является общепризнанным фактом; острая респираторная вирусная инфекция, грипп, респираторно-синциальная инфекция, бактериальные пневмонии — триггеры ССЗ, а имеющаяся исходно патология сердечно-сосудистой системы (ССС) увеличивает вероятность развития и прогрессирования инфекционного процесса [1]. Демонстрация этого факта находит свое отражение в рамках текущей пандемии COVID-19: как сообщается, значительная часть пораженных коронавирусом пациентов имеют ССЗ [2]. В связи с этим формируется необходимость фундаментального изучения патофизиологических изменений, происходящих в ССС в результате потенциальных эффектов коронавируса, что однако, представляет ряд сложностей. Тем не менее без понимания этих процессов невозможно прогнозировать развитие тех или иных сердечно-сосудистых событий (СССо), и, как следствие, верно выбрать тактику лечения. В этом контексте информативными являются получаемые фактические данные, а также анализ предыдущих пандемий коронавируса. Для кардиологов этот вопрос стоит особенно остро, так как поражение ССС является второй по счету причиной летальности при COVID-19 и неизвестны последствия поражения сердца и сосудов в долгосрочной перспективе.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ SARS-COV-2

Впервые человеческий коронавирус (HCoV) был идентифицирован в культивированных тканях трахеи эмбриона в 1965 году, и до 2002 года полагалось, что вирус не обладает высокой патогенностью. Представление изменилось после обширной вспышки SARS, названной атипичной пневмонией, зарегистрированной в Китае в 2002 году. 10 лет спустя была зарегистрирована вспышка среднеазиатского респираторного синдрома (MERS) в Саудовской Аравии. На май 2020 года семейство *Coronaviridae* включает 43 вида РНК-содержащих вирусов. Распространение коронавирусов в природе обширно, они объединены в два подсемейства, которые поражают млекопитающих, включая человека, птиц и земноводных. На основании филогенетического анализа подсемейства были разделены на 4 группы: α , β , γ и δ , из которых только α и β поражают человеческий организм [3]. Вышеперечисленные вспышки были вызваны разными штаммами вируса (SARS-CoV и MERS-CoV соответственно), однако оба этих вируса, а также штамм SARS-CoV-2, являющийся возбудителем текущей пандемии, принадлежат к группе β -коронавирусов. Первоначально SARS-CoV и MERS-CoV были идентифицированы у летучих мышей, которые, как полагается в настоящее время, являются природным резервуаром для возбудителей. У ряда организмов по всему миру выделены вирусы, генетически схожие с SARS-CoV и MERS-CoV летучих мышей. В частности, SARS-CoV-2, выделенный у человека, имеет высокое сходство генетических последовательностей с SARS-подобным коронавирусом (CoV) китайских летучих мышей семейства подковоносых. В связи с этим первоначальное название нынешнего Уханьского вируса — 2019-nCoV было изменено на SARS-CoV-2, что отражает уже имеющийся таксон.

Геном CoV представлен одноцепочечной РНК с положительной полярностью длиной около 30 000 нуклеотидов, на котором имеются 10 открытых рамок счи-

тывания, кодирующие от 24 до 27 генов. Примерно две трети 5' конца генома кодируют полипротеины *pp1a* и *pp1ab*, которые далее расщепляются на 16 неструктурных белков, включая фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу (*RdRP*). Структурные белки вируса кодируются одной третью 3' конца генома [1].

Структура SARS-CoV-2 представляет собой нуклеокапсид, окруженный белковой мембраной и липо-содержащей внешней оболочкой, от которой отходят булавовидные шиповидные отростки. Внешне эти образования напоминают корону, за что семейство и получило свое название [3]. Данные отростки представлены одним из 4 структурных белков коронавируса — белком шипа (*S*), который обеспечивает процесс прикрепления вируса к рецептору клетки-хозяина, а также дальнейшее слияние с клеточной мембраной. Другими структурными белками являются белок нуклеокапсида (*N*), белок мембраны (*M*), а также белок оболочки (*E*).

В живом организме коронавирус имеет наибольший аффинитет к интегральному белку плазматической мембраны ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4]. Он широко распространен в организме и может быть найден на поверхности мембраны клеток эндотелия, специализированных клеток эпителия, в том числе и эпителия нервной системы, нервных окончаниях, а также в клетках репродуктивной системы. АПФ2 имеет наибольшее значение в регуляции ССС, однако его физиологические функции на этом не ограничиваются: он принимает участие в процессах метаболизма разных биологически активных пептидов и в гематопоэзе [5].

Проникновение в клетку происходит путем связывания *S* белка SARS-CoV-2 с цинковой пептидазой АПФ2. После связывания *S* белок расщепляется в двух областях (праймаинг *S* белка) трансмембранной сериновой протеазой *TMPRSS2*, которая, в свою очередь, способствует слиянию вирусной мембраны с клеточной-хозяином и прямому проникновению вируса в цитоплазму путем эндоцитоза [4]. Белок *S* SARS-CoV-2 имеет ряд особенностей по сравнению с таковым у SARS-CoV. Во-первых, *S* белок SARS-CoV-2 имеет большую аффинность к клеткам живого организма, что было доказано методом криогенной электронной микроскопии. Во-вторых, белок *S* SARS-CoV-2 имеет вставку из 4 аминокислотных остатков на границе между субъединицами *S1* и *S2*, которые образуются под действием *TMPRSS2*. Это вводит новый дополнительный сайт расщепления сериновой протеазой. Данный сайт расщепления не наблюдался у SARS-CoV или других SARS-подобных коронавирусов, и функция его неизвестна. Подобные сайты расщепления были описаны для высокопатогенных вирусов птичьего гриппа и вируса болезни Ньюкасла. Предположительно, эта особенность расширяет клеточный и тканевый тропизм и вносит свой вклад в мультиорганное поражение SARS-CoV-2 [1, 2]. Следует отметить, что АПФ2 локализуется в стенках эпителия артерий и вен, клетках эпителия респираторного тракта, иммунной системы и эпителии тонкой кишки. Однако сериновая протеаза *TMPRSS2* высоко экспрессирована именно в клетках респираторного тракта [1]. Отсюда можно предположить, что, так как основными клиническими проявлениями инфекции являются респираторные симптомы, тропизм SARS-CoV-2 к различным тканям и обшир-

ность их поражения обусловлены не только уровнем экспрессии АПФ2, но и экспрессией *TMPRSS2*, с помощью которой происходит расщепление *S* белка.

Далее происходят типичные для вирусов процессы транскрипции, репликации и трансляции, что в итоге приводит к образованию новых вирусных частиц и их выходу из клетки. При этом каждое звено жизненного цикла вируса может быть рассмотрено как потенциальная терапевтическая цель для нивелирования различных влияний коронавирусной инфекции на организм.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ COVID-19 В КОНТЕКСТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

До настоящего времени не удается воедино связать последовательность событий, происходящих в организме под действием новой коронавирусной инфекции, в том числе для ССС. Спектр течения COVID-19 варьирует от бессимптомного вирусоносительства до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, или SARS) [2]. Проблема усугубляется отсутствием достоверных данных о роли дополнительного сайта расщепления фурином. SARS-CoV-2 имеет многочисленные сходства с геномом SARS-CoV и другими подобными SARS возбудителями. Поэтому анализ предыдущих пандемий и медленно пополняющаяся база новейшей информации позволяют делать предположения относительно патологической физиологии COVID-19 у человека. На данный момент в литературе представлено несколько патофизиологических механизмов воздействия COVID-19 на ССС. Дополнительно выделяются эффекты лекарственной терапии, принимаемой пациентами как для лечения самой коронавирусной инфекции, так и сопутствующих заболеваний.

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Ингибирование АПФ2 может быть одним из факторов повреждения легких, а также причиной системного воспаления с высвобождением цитокинов, что способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции [6]. Сниженный уровень АПФ2 приводит к увеличению уровня в крови ангиотензина II, опосредуя легочную вазоконстрикцию. Liu et al. (2020) [7] показали, что повышенный уровень ангиотензина II (АТII) в сыворотке достоверно ассоциировался с высокой вирусной нагрузкой и более тяжелым повреждением легких при COVID-19. Вследствие иммунного ответа синтезируются высокие уровни хемокинов для привлечения эффекторных воспалительных клеток. Этот несоответствующий иммунный ответ с секрецией воспалительных хемокинов приводит к инфильтрации легких и гиперактивации моноцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины (*IL-6*, *IL-8* и *IL-1β*, а также *TNFα*) и хемокины (такие как *CCL2*, *IFNγ*-индуцированный белок-10 и *CCL3*). Увеличенное местное производство цитокинов и хемокинов привлекает больше воспалительных нейтрофилов и моноцитов в ткань легких, вызывая отек и снижая газообмен в альвеолах [8]. Имеются данные о случаях заболевания пациентов с COVID-19, в которых выявлены отложения активированных белков системы комплемента в тканях легких и других органов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие белка коронавируса *N:MASP-2* приводит к неконтролируемой активации лектинового пути комплемента. Высокие уровни циркулирующих белков комплемента,

таких как *C3*, *C3a*, *C4* и *C5a*, были связаны с повышенным риском СССо. Предполагается, что при острых СССо система комплемента способствует как тромбозу, так и ишемическому реперфузионному повреждению после восстановления кровотока в ишемизированной ткани [9].

КИСЛОРОДНЫЙ ДИСБАЛАНС

Повреждения легких, описываемые на аутопсии, ведут к развитию гипоксемии. Когда насыщение артериальной крови кислородом (PaO_2) падает ниже 40 мм рт.ст., возникает одышка. Следует отметить, что нормальной реакцией на гипоксемию является увеличение дыхательного объема и частоты дыхания. Однако в течение пандемии COVID-19 все чаще стали появляться сообщения о пациентах, у которых не наблюдалось данной компенсаторной реакции, несмотря на критически низкие уровни сатурации. В англоязычной литературе такой феномен получил название "*happy hypoxemia*" [10]. Существует несколько гипотез, объясняющих механизм развития данного феномена. Так, согласно одной из таких гипотез, SARS-CoV-2 изменяет экспрессию митохондриальных белков, отвечающих за периферическую хеморецепцию в *glomus caroticus* [11]. Кроме этого, в нарушении работы данного рефлекса может быть задействован и центральный механизм. Так, повреждение ядра солитарного тракта (ЯСТ) в результате вирусной инвазии ведет к нарушению эффективного восприятия афферентных стимулов с *glomus caroticus*. С другой стороны, повышенные уровни в крови провоспалительных цитокинов, таких как, например, *IL-1β*, приводят к нарушению эфферентной передачи сигналов с центральных дыхательных центров [12]. Под действием повышенного уровня *IL-1β* снижается чувствительность как центральных, так и периферических рецепторов. При этом центральное воздействие *IL-1β* происходит не напрямую, а опосредованно, через синтез эйкозаноидов, в том числе простагландинов. Ингибирование циклооксигеназы с помощью таких препаратов как Диклофенак, Ибупрофен или Дексаметазон, возвращает исходную чувствительность хеморецепторов [13].

Согласно другой теории, повреждение ЯСТ может привести к так называемому нейрогенному отеку легких, потере тормозных влияний в ростральном вентролатеральном ядре спинного мозга и потере переключения на ядра блуждающего нерва. В свою очередь это приводит к усилению симпатических влияний, вызывая избыточную вазоконстрикцию, приводящую к отеку легких вследствие увеличения гидростатического давления. Гипертоническое состояние впоследствии может приводить к снижению сосудистого тонуса и гипотензии [14].

Теоретически такое повреждение периферических и центральных отделов, отвечающих за регуляцию дыхания, может привести к нарушению работы рефлекса Савицкого–Эйлера–Лильестранда. Физиологический смысл данного рефлекса заключается в оптимизации кровообращения за счет констрикторной реакции легочных сосудов с увеличением прекапиллярного сопротивления (сужение легочных артериол) в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе. Косвенным доказательством нарушения рефлекса Савицкого–Эйлера–Лильестранда могут являться выявляемые по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и аутопсии при-

знаки перегрузки правого желудочка (ПЖ) и легочной гипертензии (ЛГ) [15, 16]. Следует отметить, что, по мнению некоторых авторов, ЛГ ассоциирована с «худшим прогнозом» [17].

Следует добавить, что гипоксия сама по себе ответственна за развитие прокоагулянтных состояний посредством стимуляции секреции фактора фон Виллебранда, который, действуя на *GP Ib-V-IX* рецепторы тромбоцитов, приводит к их активации. Более того, гипоксия повышает уровни в крови провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-12*, *IL-18*, *TNF- α* , *TNF- β* и др. [18].

Под прямым воздействием коронавируса на элементы ССС понимается не только прямое влияние на формирующие эту систему клетки. Многие звенья патогенеза COVID-19 реализуются за счет особенностей проникновения вируса в клетку-мишень, а именно таргетную молекулу — АПФ2. Согласно современным представлениям, можно выделить несколько путей воздействия вируса на компоненты ССС: дисрегуляция в системе АПФ/АПФ2; повреждение эндотелия и расстройство системы регуляции агрегатного состояния крови.

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ В СИСТЕМЕ АПФ/АПФ2

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует внутриклеточный белок АПФ2 [1]. АПФ2 является частью ангиотензин-альдостероновой системы, отвечающей за ряд физиологических функций. В частности, под действием АПФ2 происходит распад АПГ до ангиотензина-1,7 [19]. По мере размножения в клетках организма SARS-CoV-2 блокирует все больше АПФ2, следовательно, количество циркулирующего АПГ в крови повышается [7, 20]. Биологическое действие АПГ заключается в вазоконстрикции, развитии фиброза, активации ряда воспалительных цитокинов и нарушении в системе гемостаза [21, 22]. Помимо этого действие АПГ связывают с активацией симпатической нервной системы [23], он же способен модулировать как пресинаптические ганглии симпатической системы, так и мозговое вещество надпочечников, что приводит к усиленному высвобождению из него норадреналина и адреналина [24]. Активируя симпатическую нервную систему, АПГ увеличивает сердечный выброс, а также повышает артериальное давление [25], таким образом повышается потребность миокарда в кислороде, что способствует ишемическому повреждению миокарда.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

«В нормальных физиологических условиях эндотелий сосудов препятствует агрегации, коагуляции крови и спазмированию сосудов, синтезируя группу активных веществ: оксид азота, простаглицлин, анти-тромбин III и др. Кроме того, эндотелий, образуя тромбомодулин, блокирует активные коагулянты, выделяющиеся печенью и находящиеся в плазме крови (тромбин). И, наконец, эндотелий адсорбирует антикоагулянты из плазмы крови, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов на своей поверхности (гепарин, протеины С и S)» [26]. Вирусная инвазия в клетки зависит как от экспрессии АПФ2, так и от доступности TMPRSS-2 или других протеаз, необходимых для расщепления вирусного шипа. Ранее было показано, что TMPRSS-2 экспрессируется в эндотелиальных клетках человека, но его экспрессия может варьировать в микрососудистом и макрососудистом руслах и в разных

органах [27]. Развившееся эндотелиальная дисфункция вызывает нарушения свертывания крови [28]. Важно отметить, что, как продемонстрировано в исследовании на людях *in vitro* и на животных, повреждение эндотелия специфически активизирует лектиновый путь комплемента [29]. Гистопатологические исследования подтвердили прямую вирусную инфекцию эндотелиальных клеток, эндотелиит (воспаление стенки кровеносных сосудов), а также микро- и макрососудистый тромбоз как в венозном, так и в артериальном кровотоке [27]. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в различных органах, что является как прямым следствием вирусного поражения, так и вторичной воспалительной реакции организма на инфицирование. COVID-19-ассоциированный эндотелиит может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных сосудистых руслах и их клинические последствия у пациентов с COVID-19 [30].

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19

Информация о коагулопатии при COVID-19 все еще развивается. Тромботическое нарушение свертывания крови чаще встречаются при тяжелом течении COVID-19, чем кровотечения, поэтому настоятельно рекомендовано проведение стандартной антикоагулянтной терапии [31]. Протромботические состояния у пациентов с COVID-19 проявляются артериальным тромбозом и тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии, инсультами, а также внутрисердечными и микрососудистыми тромбами. В этих процессах задействованы несколько патогенетических механизмов, в том числе эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся повышенным уровнем фактора фон Виллебранда, системное воспаление за счет активации Toll-подобного рецептора, а также прокоагуляционное состояние за счет активации пути тканевого фактора. В подгруппе пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдались высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме [32]. Активация системы комплемента сама по себе может быть ответственной за развитие прокоагулянтных состояний [33]. Кроме того, во время повреждения сосудов и тканей иницирование каскада комплемента запускается в непосредственной пространственно-временной близости от активации тромбоцитов и тромбоза [34]. Было обнаружено, что тромбоциты у пациентов с COVID-19 агрегировались быстрее. Увеличение активации и агрегации тромбоцитов может частично объясняться повышенной активацией пути митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) и генерацией тромбосана. Эти результаты показывают, что инфекция SARS-CoV-2 связана с гиперреактивностью тромбоцитов [35].

Важная роль должна быть отведена фибринолитической системе, связанной не только со свертыванием крови (которая прямо или косвенно стимулируется тромбином), но также с ренин-ангиотен-альдостероновой системой (РААС). После связывания вируса АПФ2 потребляется конкурентно, а АПГ остается в избытке, таким образом, свободно действуя как мощный стимулятор ингибитора активатора плазминогена (PAI 1, основного ингибитора фибринолиза). В то же время повышенный уровень брадикинина в результате активации вышеупомянутого фактора XII стимулирует основной естественный фибринолитический агент —

тканевой активатор плазминогена (*tPA*) [36]. Таким образом, фибринолиз может подвергаться одновременно усилению активации и/или ингибированию (*PAI I*), вызывая протромботическое или прогеморрагическое состояние в зависимости от участков и фаз биологического процесса. Фаза или участки локально повышенной активности *tPA* могут объяснить внутриальвеолярное кровотечение, в то время как фазы или участки с повышенной ингибирующей активностью *PAI I* могут способствовать сохранению или ухудшению микротромбоза и эволюции в сторону легочного фиброза. Более того, недавно было продемонстрировано полное отключение фибринолиза в крови на фоне тяжелой формы *COVID-19* [37].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19

Гипотеза о том, что острые респираторные инфекции, такие, как вирус гриппа, являются триггерами острого повреждения ССС и смертельного исхода, была предложена в 1930-х гг. Тогда впервые была отмечена связь между сезонной активностью вируса гриппа и более высокой летальностью как от бронхолегочной патологии, туберкулеза легких, так и по таким причинам, как органическая патология сердца, геморагический инсульт и сахарный диабет (СД) [1, 6]. Не является исключением и *SARS-CoV-2*, который, исходя из предполагаемых патофизиологических механизмов его действия, приводит к развитию таких событий, как миокардит, перикардит, острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности (СН), синдром такоцубо, внезапная сердечная смерть, кардиомиопатии (КМП), аритмии, кардиогенный шок и венозные, артериальные тромбоэмболические осложнения. По результатам одного из исследований у 7% пациентов в когорте из 150 человек выявлены необратимые повреждения миокарда и развившаяся СН; данные состояния сопровождалась повышенным уровнем тропонина в крови [38]. Хотя точные механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при *COVID-19* все еще предстоит выяснить и систематизировать, в литературе описывается преобладающее влияние следующих процессов:

- 1) прямая кардиотоксичность;
- 2) системное воспаление;
- 3) несоответствие потребности миокарда в кислороде с его доставкой;
- 4) разрыв бляшки и коронарный тромбоз;
- 5) побочные эффекты терапии во время госпитализации;
- 6) сепсис, приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 7) усиление системного тромбообразования;
- 8) дисбаланс электролитов.

По статистике основная причина повреждения миокарда — это прямое вирусное поражение кардиомиоцитов и эффекты системного воспаления [39]. С клинической точки зрения, мониторинг маркеров сердечного поражения, таких как тропонин, N-концевой натрийуретический пептид *B* и креатинкиназа, может способствовать выявлению пациентов группы риска ССО на более ранних стадиях. Данный фактор может быть полезным в превентивных целях и обеспечить своевременное патогенетическое лечение [38].

МИОКАРДИТ

Одной из ведущих причин смертельных исходов при *COVID-19* у пациентов кардиологического

профиля является миокардит. Изначально пациенты предъявляют жалобы на боль в груди, одышку, в дальнейшем выявляется дисритмия. Описаны случаи фульминантного миокардита с быстрой эволюцией и развившейся желудочковой дисфункцией, связанной с диффузным отеком миокарда. У этих пациентов наблюдались неспецифические изменения сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышение уровня в крови тропонина [38]. Наиболее вероятным механизмом развития миокардита и его острого повреждения является прямое цитопатогенное действие на клетку, обладающей тропностью к миокарду, и последующий вирус-индуцированный воспалительный процесс. Инвазия вируса в клетку-мишень провоцирует включение неспецифических механизмов противовирусной защиты, реализованных макрофагами и натуральными киллерами. Активированные макрофаги и другие клетки иммунной системы посредством продукции хемокинов привлекают в очаг воспаления *T*- и *B*-лимфоциты. Последние реализуют механизмы клеточноопосредованного цитолиза, за счет которого происходит выработка антител против вируса — запускается механизм апоптоза кардиомиоцитов [1]. В одном из ранних китайских исследований были выявлены высокие уровни тропонина с повреждением миокарда у 7–17% пациентов с *COVID-19*, среди которых 22–31% были госпитализированы в отделение реанимации [40]. На миокардит указывали данные аутопсии некоторых заболевших, где обнаруживается инфильтрация мононуклеарными антителами и следы генома самого вируса в миокарде [41, 42]. Долгосрочные эффекты миокардита, связанного с *SARS-CoV-2*, неизвестны. Предполагается, что субклинический миокардит может быть фактором риска внезапной сердечной смерти при физической активности средней и высокой интенсивности [43].

ИНФАРКТ МИОКАРДА

Из-за обширного воспалительного процесса и гиперкоагуляции у пациентов с *SARS-CoV-2* присутствует риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ). Вследствие тяжелого системного воспаления основным механизмом развития ОКС и ИМ с подъемом *ST* ($\uparrow ST$) у пациентов с *COVID-19* является разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки [44–46]. Однако это не единственный механизм развития ОКС. На фоне системного воспаления повышенное потребление кислорода при сниженной его доставке, дисфункция эндотелия, нарушения в системе гемостаза в виде процессов гиперкоагуляции и микротромбов, микроэмболы также могут спровоцировать и/или усугубить развитие ИМ, в том числе и ИМ 2-го типа [47]. Представляет интерес лечение пациентов с *COVID-19* и развившимся ИМ с подъемом сегмента *ST*. Согласно рекомендациям *American College of Cardiology*, тромболизис проводят только пациентам низкого риска с локализацией ИМ на нижней стенке без вовлечения ПЖ, а также с локализацией на боковой стенке без выраженного нарушения гемодинамики. Предпочтительным методом лечения является чрескожное коронарное вмешательство, которое выполняют в большинстве случаев [48].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Симптомы острой СН могут быть первым признаком манифестации коронавирусной инфекции, что встречается у 23% пациентов. В ряде исследований установлен высокий процент пациентов с острой СН

и КМП как первыми проявлениями COVID-19 [46, 49]. При этом первопричина развития СН недостаточно ясна. В ряде случаев это последствие развившейся у пациента КМП, в других случаях это обострение ранее не выявленной СН. Следует отметить, что сложность в понимании усугубляет тот факт, что половина пациентов в вышеперечисленных исследованиях ранее не имели ССЗ [50].

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Пациенты с развившимся нарушением сердечного ритма (НРС) составляют значительный процент от всех заболевших COVID-19. Наиболее часто встречаются трепетание предсердий и синусовая тахикардия (СТ) [41]. В контексте общих симптомов респираторной вирусной инфекции СТ можно рассматривать вариантом нормы. Возникновение и тяжесть других НРС обуславливаются тяжестью основного заболевания, обширностью поражения миокарда, степенью воспаления, а также эффектами некоторых лекарств, удлиняющих интервал QT (лопинавир, ритонавир, азитромицин) [44, 51]. Результаты одного из вышеупомянутых исследований указывают на то, что в группах пациентов с повышенным уровнем тропонина часто выявляются злокачественные аритмии, такие как желудочковая тахикардия с переходом в фибрилляцию желудочков [38]. Патофизиологические механизмы в данном случае представлены гипоксией, воспалительным элементом и нарушением метаболизма. В итальянском исследовании было показано, что воспалительные цитокины, включая IL-6, оказывают на *hERG-K1* каналы прямое действие. Данное явление приводит к увеличению потенциала действия желудочков, что вместе с сопутствующими факторами провоцирует риск развития жизнеугрожающих аритмий [52]. Желудочковая природа характерна для аритмий, сопровождающихся повышенным уровнем тропонина сыворотки [45]. В данном случае необходимо проводить дифференциальную диагностику с острым миокардитом и ОКС [52].

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Пациенты с COVID-19 находятся в повышенной группе риска развития тромботических событий. Это обусловлено системным воспалением, множественным нарушением системы гемостаза и полиорганным вовлечением и напрямую зависит от тяжести заболевания. В ряде исследований у пациентов с пневмонией COVID-19 было выявлено значительное повышение уровней в крови D-димера. Установлено, что уровни D-димера более 1 мкг/мл связаны с повышенным риском смерти пациентов во время госпитализации. Предполагается, что антикоагуляция низкомолекулярным гепарином связана с увеличением выживаемости пациентов с повышением D-димера сыворотки в 6 раз, а также при тяжелой форме COVID-19 [49, 53].

РОЛЬ КОМОРБИДНОСТИ

Коморбидность является предрасполагающим фактором развития неблагоприятных исходов при заражении SARS-CoV-2. Она включает в себя заболевания, затрагивающие несколько систем организма: дыхательную (синдром ночного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких), сердечно-сосудистую (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СН, НРС), выделительную (хронические болезни почек), а также эндокринную (ожирение, СД).

Эти заболевания, как сами по себе, так и в совокупности, увеличивают риск развития неблагоприятных исходов. У умерших прежде наблюдали более высокую распространенность АГ (48%), СД (31%) и ССЗ (24%). Уровень летальности увеличивался с возрастом, составляя 1,3% среди пациентов от 50 до 59 лет, 3,6% — от 60 до 69 лет, 8% — от 70 до 79 лет и 14,8% — у лиц старше 80 лет. Пациенты пожилого возраста с АГ и СД, а также лица с ССЗ (ИБС, КМП и цереброваскулярные заболевания) подвержены развитию тяжелой формы COVID-19 и ССО. Тяжелое течение COVID-19 имеют около 80% пациентов с коморбидностью [6]. Предполагается, что при COVID-19 эндотелиальная дисфункция как одно из звеньев патофизиологии вирусной инфекции вносит большой вклад в развитие декомпенсации коморбидных состояний. Это связано с хронической эндотелиальной дисфункцией (ХЭД) и тесным взаимодействием органов, обеспечивающих поддержание гомео- и гемостаза. ХЭД имеет место при хронических заболеваниях (ИБС, СД, АГ, ожирение, онкология и т.д.). При COVID-19 с коморбидностью ХЭД и/или прямая вирусная инфекция эндотелиальных клеток приводят к дисфункциональной эндотелиальной реакции, что является одним из механизмов развития пневмонии, острого респираторного синдрома, нарушения микроциркуляции миокарда (его повреждение) и других органов (почки, головной мозг, печень и др.). Лимфопению и гипоальбуминемию у пациентов с тяжелой формой COVID-19 частично можно объяснить нарушением целостности эндотелиального барьера в сосудистых или лимфатических капиллярах [54].

РААС затрагивает как выделительную (в почках синтезируется ренин и альдостерон), так и дыхательную (в легких происходит синтез АПФ, а также содержится АПФ2) системы и ССС. В связи с этим было предложено введение таких наднозологических понятий, как «кардиоренальный континуум», «кардиоренометаболический синдром» и «кардиоренальный синдром» [55]. Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы были представлены A. Guyton (1990) в виде гемодинамической модели, «в которой почками осуществляется контроль объема экстрацеллюлярной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, в то время как сердце контролирует системную гемодинамику. Центральным звеном этой модели является РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты — натрийуретические пептиды и калликреинкининовая система. При поражении одного из органов вследствие активации РААС и симпатической нервной системы, развития дисфункции эндотелия и хронического системного воспаления образуется порочный круг — патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункций приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности» [56]. Данная гипотеза имеет важное прогностическое значение, так как известно, что для SARS-CoV-2 таргетным белком является АПФ2 — одно из звеньев РААС.

В рамках сопутствующих ССЗ отдельно рассматривается АГ. Некоторыми специалистами было высказано предположение, что такая распространенность данного заболевания среди больных COVID-19, в том числе в тяжелой форме, объясняется высокой рас-

пространенностью АГ в популяции в целом [57]. В полной мере вклад данного заболевания не до конца ясен, и остается открытым вопрос, является ли АГ фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19. Существовала гипотеза о влиянии лечения блокаторами РААС на ухудшение прогноза при COVID-19 за счет увеличения экспрессии АПФ2 [58], но она была опровергнута [59]. Имеющиеся в настоящий момент данные не позволяют однозначно определить роль РААС и ее блокаторов в развитии осложнений и тяжести исходов коронавирусной инфекции. В то же время для групп пациентов с АГ, хронической СН, ИБС, перенесших ИМ, для лиц с СД препараты блокаторов РААС являются определяющими прогноз и жизненно необходимыми [60]. Большим не следует отменять антигипертензивную терапию препаратами из групп иАПФ/сартанов, так как их резкая отмена может привести к дестабилизации артериального давления на фоне инфекционного процесса, что негативно отразится на исходе заболевания [61]. Однако вопрос об использовании этих препаратов как стартовой терапии в период пандемии для лиц с впервые выявленной АГ, которые не лечились раньше, остается открытым.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ COVID-19

На аутопсии пациентов с SARS-CoV-2 определяют патологические изменения почти во всех органах и тканях. Это связано с тем, что АПФ2 экспрессируется во многих органах и тканях [67].

МОЗГ

Заражение вирусом SARS-CoV-2 может привести к повреждению мозга как прямо, так и опосредованно. Так, COVID-19 приводит к «цитокиновому шторму», который может повредить гематоэнцефалический барьер и нарушить нормальное функционирование центральной нервной системы, попутно создавая условия для проникновения вируса из большого круга кровообращения. COVID-19 связан с протромботическим состоянием, которое может привести к окклюзии сосудов, кровоснабжающих головной мозг. Наконец, АПФ2, функциональный рецептор SARS-CoV-2, может способствовать прямой инвазии вируса в нейроны и цереброваскулярные эндотелиальные клетки, что приводит к их апоптозу и некрозу [63]. Так, по данным B. Schurink et al. (2020) [64], при гистологическом исследовании тканей головного мозга и мозжечка обнаруживались гипоксические изменения мозга, проявляющиеся в виде гиперэозинофилии или ядерной и цитоплазматической конденсации нейронов, выявляемой при окрашивании тканей гематоксилином и эозином. У всех пациентов наблюдали обширную воспалительную реакцию, затрагивающую как белое, так и серое вещество, независимо от течения заболевания. Наиболее выраженную воспалительную реакцию наблюдали в продолговатом мозге и обонятельной луковице. Paniz Mondolfi et al. [65] сообщили о результатах гистологического исследования и электронной микроскопии мужчины, который был госпитализирован с симптомами лихорадки, спутанности сознания и двумя эпизодами падения в домашних условиях. Анализ полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на COVID-19 был положительным. При аутопсийном исследовании вирусные частицы были замечены в лобной доле мозга, а также в эндотелиальных клетках сосудов мозга. ПЦР-тест ткани мозга также подтвердил присутствие SARS-CoV-2. Von Weyhern et al. [66] выявили

повреждение ствола головного мозга (интерстициальный энцефалит). В частности, в патологический процесс были вовлечены двигательные ядра блуждающего нерва, ядра тройничного нерва, ЯСТ, ядра дорсального шва и *fasciculus longitudinalis medialis*.

ЛЕГКИЕ

При гистологическом исследовании легочной ткани имеет место диффузное альвеолярное повреждение с гиалиновыми мембранами, фибринозный альвеолярный экссудат, гиперплазия альвеолоцитов II типа, фибриновые и тромбоцитарные тромбы легочных сосудов мелкого и среднего калибра. В некоторых случаях у пациентов с прижизненной фокальной пневмонией иммуногистохимически определялось присутствие CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток [67]. В ряде случаев были обнаружены ранние изменения с резким увеличением содержания мРНК *IL1-β* и *IL-6*, нейтрофильный капиллярит и капиллярный микротромбоз [68]. Magro et al. [69] сообщили о повреждении капилляров альвеолярной перегородки, сопровождающемся обширным отложением компонента C4d и C5b-9 у 2 пациентов. Авторы описали тромбогенную васкулопатию, выдвигая, таким образом, гипотезу об активации связанного с вирусом пути комплемента. Ronny et al. [70] выделили два различных паттерна иммунопатологической реакции при смертельном исходе COVID-19. Один образец демонстрирует высокую локальную экспрессию генов, стимулированных интерфероном (*ISGhigh*), и цитокинов, высокую вирусную нагрузку и ограниченное повреждение легких. Другой образец показывает сильно поврежденные легкие, низкие *ISG* (*ISGlow*), низкие вирусные нагрузки и обильную инфильтрацию активированных CD8⁺ T-клеток и макрофагов. Пациенты с *ISGhigh* умирают значительно раньше после госпитализации, чем пациенты с *ISGlow*.

СЕРДЦЕ И СОСУДЫ

В миокарде умерших выявлены различные гипоксические, метаболические и ишемические повреждения, реже микроангиопатия, петехиальные и сливные кровоизлияния. При тромбозах коронарных артерий (КА) развивались мелкоочаговые, реже — трансмуральные ИМ. Lindner et al. [71] провели вскрытие 39 пациентов, погибших от COVID-19 (средний возраст 85 лет). Сердечная ткань содержала SARS-CoV-2 у 24 умерших (61,5%). В 16 случаях (41,0%) была выявлена высокая вирусная нагрузка по результатам количественной обратной транскрипционной ПЦР; при этом у каждого умершего с подобной высокой вирусемией присутствовала экспрессия провоспалительных генов. Basso et al. [16] сообщили, что лимфоцитарный миокардит имел место в 3 случаях (14%) из 21. В 2 из них преобладали CD4⁺ T-лимфоциты, а в одном — CD8⁺ T-лимфоциты. Повышенная инфильтрация интерстициальных макрофагов наблюдалась в 18 случаях (86%). В 4 случаях имел место перикардит легкой степени. Острое повреждение кардиомиоцитов ПЖ, вероятнее всего, из-за напряжения/перегрузки, имело место в 4 случаях. Наблюдали незначительную тенденцию к повышению уровня тропонина в сыворотке у пациентов с миокардитом по сравнению с уровнем тропонина у пациентов без миокардита. Не было выявлено дестабилизированных бляшек в КА, аневризм КА. Остается открытым вопрос, связаны ли наблюдаемые повреждение и воспаление миокарда с прямым вирусным поражением или системной иммунной реакцией, вторичной по

отношению к инфекции [73]. *Oudit et al.* [74], основываясь на опыте прошедшей эпидемии, вызванной SARS-CoV, предположили, что взаимодействие между SARS-CoV и АПФ2 в сердце может способствовать опосредованному SARS-воспалению и повреждению миокарда. Они сообщили, что вирусная РНК SARS-CoV была обнаружена во вскрытых образцах сердца человека, что свидетельствует о прямой инвазии вируса в кардиомиоциты. Они также указали на пониженную регуляцию АПФ2 и снижение содержания белка АПФ2 в образцах сердца. На аутопсии пациентов с COVID-19 неизменно выявляют эндотелиит и сопутствующий ему макро- и микрососудистый тромбоз в артериях, венах, артериолах, капиллярах и венулах во всех основных органах. Эндотелиальные клетки в ответ на воспалительные состояния продуцируют микровезикулы и медиаторы воспаления, включая цитокины, тромбин и белки системы комплемента. В свою очередь, микровезикулы нарушают целостность сосудов, щелевые соединения, способствуют связыванию нейтрофилов, высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, а также способствуют воспалению на тканевом уровне. Широко распространенный васкулит, описанный у пациентов с COVID-19, вероятно, приводит к тромбозу, гемодинамической нестабильности и вегетативной дисрегуляции [43].

ПОЧКИ

Аутопсийные данные касательно повреждения почек противоречивы. *H. Su et al.* проанализировали почки в серии аутопсий 26 пациентов с COVID-19. 9 пациентов из 26 прижизненно имели клинические признаки повреждения почек, включая повышение уровня креатинина в сыворотке и/или впервые возникшую протеинурию. На световой микроскопии наблюдали диффузное повреждение проксимальных канальцев с потерей щеточной каймы, дегенерацию вакуолей и даже явный некроз. В некоторых случаях обнаруживались гранулы гемосидерина и пигментные цилиндры. Кроме того, обнаруживались агрегаты эритроцитов, обтурирующие просвет капилляров без тромбоцитов или фибриновых сгустков. Признаки васкулита, интерстициального воспаления или кровоизлияния отсутствовали. Электронно-микроскопическое исследование показало скопления коронавирусаподобных частиц с характерными шипами в канальцевом эпителии и подоцитах [75]. *D. Santoriello et al.* [76] исследовали гистопатологию почек 42 пациентов, умерших от COVID-19. Наиболее значимые результаты включали острое повреждение канальцев (ОПК) легкой степени, а также отсутствие классической вирусной нефропатии, диффузной тромботической микроангиопатии или острого гломерулонефрита. Гибридизация *in situ* не смогла идентифицировать окончательную положительную реакцию на SARS-CoV-2. Обнаружение только легкого ОПК на фоне серьезного повышения уровня креатинина предполагает патогенез, связанный с повреждением канальцев, гемодинамическими факторами (такими как агрессивное «вливание» жидкости) и возможностью восстановления функции почек после разрешения инфекции.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Результаты текущих исследований сформировали представление о СССо, возникающих у пациентов с COVID-19 в краткосрочном периоде. В отношении прогноза долгосрочных осложнений со стороны сердца и

сосудов вероятно информативен анализ предыдущих пандемий SARS-CoV. Хотя SARS, MERS и COVID-19 вызываются вирусами из одного семейства, между ними есть ключевые различия. По этой причине изучение двух других заболеваний не дает надежного способа предсказать долгосрочные последствия COVID-19. Если COVID-19 действительно вызывает долгосрочные последствия, то являются ли механизмы, лежащие в их основе, иммунологическими, или они вызваны новым или рецидивирующим воспалением, продолжающейся инфекцией или побочными эффектами иммуномодулирующего лечения? Долгосрочные наблюдения пациентов позволят разработать стратегии профилактики и лечения [77].

Предполагается, что у пациентов с перенесенным COVID-19 поражение миокарда может быть инициатором последующего фиброза. Если степень и распространение фиброза вызывают электрофизиологические нарушения, которые предрасполагают к фибрилляции предсердий и желудочковым аритмиям, раннее выявление и вмешательство могут улучшить долгосрочные результаты. Пациенты с субклиническим заболеванием могут иметь высокий риск сердечной аритмии. Пациентам с бессимптомным, но явным заболеванием сердца будет полезна стандартная терапия. Таким образом, выявление лиц, переживших инфекцию COVID-19 с субклиническим заболеванием миокарда и/или аритмией, создает обоснование для рассмотрения препаратов с продемонстрированными кардиопротективными свойствами, таких как антагонисты минералокортикоидов, β -блокаторы и статины. *R.D. Mitrani et al.* [78] предполагают, что усиленное наблюдение и лечение лиц, переживших COVID-19, со значительными электрофизиологическими отклонениями могут существенно снизить бремя последующих осложнений и летальности. Изучение результатов магнитно-резонансной томографии сердца 100 выздоровевших пациентов (через 2 мес) показало, что у 78 из них диагностированы структурные изменения сердца, у 76 — повышено содержание биомаркеров, указывающих на повреждение сердца, и у 60 пациентов имеют место признаки воспаления. Тот факт, что 78% выздоровевших имели доказательства продолжающегося поражения сердца, означает, что сердце поражено у большинства пациентов, даже если болезнь COVID-19 не проявляется классическими сердечными симптомами, такими как стенокардия и боль в груди. COVID-19 может быть провоцирующим фактором, способствующим прогрессированию ранее существовавшей бессимптомной СН до явной СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка. Выживаемость после перенесенного COVID-19 может представлять собой новый независимый фактор риска (ФР) для развития СНсФВ по аналогии с тем, что КМП, связанная с ВИЧ, может проявляться, в первую очередь, как субклиническая диастолическая дисфункция. Многие выжившие после COVID-19, особенно те, кто выздоровел после тяжелой болезни с тяжелой гипоксической дыхательной недостаточностью и тромбоэмболическими осложнениями, будут подвержены риску хронической правожелудочковой СН, ЛГ и диастолической дисфункции. Эти неблагоприятные структурные и функциональные изменения сердца могут возникать как в результате поражения миокарда во время острой инфекции, так и в результате хронического заболевания легких [72]. Повышенная частота СН как основного

последствия COVID-19 вызывает беспокойство, что может иметь значительные потенциальные последствия для населения пожилого возраста с коморбидностью, а также для молодых, ранее здоровых пациентов, включая спортсменов [79].

В мировой практике среди специалистов уже разработан определенный набор алгоритмов тактики ведения и наблюдения пациентов группы риска, а также с уже развившимся кардиологическими осложнениями при COVID-19. Отмечается важность определения уровня тропонина и натрийуретического пептида как важных прогностических факторов. Однако все эти алгоритмы направлены на краткосрочный период. Лишь будущие исследования дадут понять, существует ли «кардиологический синдром после COVID-19», и как вести таких пациентов. В некоторых источниках предлагается тактика скринингового обследования ССС у пациентов в период выздоровления. Должны быть выделены определенные критерии объема и вида данного обследования, в противном случае этот вопрос следует решать индивидуально. Предлагается проведение стандартной ЭКГ и ЭхоКГ через 2–6 месяцев после выздоровления, однако и в этом случае исследования могут быть малоинформативными. Поэтому может быть рассмотрен вариант проведения тканевой доплерографии, *speckle-tracking* ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии с гадолинием [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 многофакторно, оно происходит как след-

ствие прямого воздействия вируса на элементы этой системы, так и опосредованно. Сердечно-сосудистая система у пациентов с коморбидностью, независимо от возраста, более подвержена повреждению миокарда и развитию осложнений с высоким риском смерти. Необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19, у которых исходно имеются сердечно-сосудистые заболевания и/или факторы риска; сердечно-сосудистые симптомы/признаки; изменения в уровне биомаркеров (*D*-димер, тропонин, *NT-proBNP* и др.). Электрокардиография и трансторакальная эхокардиография должны быть методом первоначального выбора для оценки сердечной функции; следует рассмотреть возможность проведения магнитно-резонансной томографии сердца. Пациенты COVID-19 с поражением миокарда вероятно сохраняют риск сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе. Однако механизмы развития долгосрочных последствий на сердечно-сосудистую систему не изучены. На данный момент невозможно однозначно утверждать, возможно ли полное восстановление сердечно-сосудистой системы после COVID-19, и когда произойдет функциональное восстановление ее элементов после перенесенного заболевания. Долгосрочные исследования и наблюдения пациентов позволят разработать превентивные меры и тактику лечения поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник ПИМУ*. 2020;(2):5–13. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.020>
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 2020. Версия 9(26.10.2020). URL: <https://base.garant.ru/74810808/> [Дата обращения 22 января 2021 г.]
- To K-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin infect dis*. 2020; Aug 25; ciaa1275. PMID: 32840608 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275> Online ahead of print.
- Corman VM, Lienau J, Witzenzrath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Der Internist*. 2019;60(11):1136–1145. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>
- Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs. *Genes*. 2020;11(2):211. PMID: 32085655 <https://doi.org/10.3390/genes11020211>
- Long B, Brady WJ, Koyfman A, Michael G. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 38(7):1504–1507. PMID: 32317203 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes for 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. PMID: 32048163 <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jennum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(40):25018–25025. PMID: 32943538 <https://doi.org/10.1073/pnas.2010540117>
- Kluge KE, Langseth MS, Opstad TB, Pettersen AA, Arnesen H, Tonnessen T, et al. Complement Activation in Association with Markers of Neutrophil Extracellular Traps and Acute Myocardial Infarction in Stable Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:5080743. PMID: 32308555 <https://doi.org/10.1155/2020/5080743>
- Dhont S, Derom E, Braeckel EV, Depuydt P, Lambrecht BN, et al. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):1–9. PMID: 32723327 <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia from Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and High Altitude Pulmonary Edema (HAPE): Therapeutic Implications. *Circulation*. 2020;142(2):101–104. PMID: 32369390 <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047915>
- Ericsson A, Arias C, Sawchenko PE. Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1. *J Neurosci*. 1997;17(18):7166–7179. PMID: 9278551 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-07166.1997>
- Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 Бета. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(11):1400–1411. <https://doi.org/10.31857/s0869813920110047>
- UR A, Verma K. Pulmonary Edema in COVID-19 - A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(14):2048–2050. PMID: 32614178 <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00370>
- Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949–958. PMID: 32556199 <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>
- Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-Ch, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. PMID: 32968776 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
- Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzaneset V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324–1331. PMID: 32675217 <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317355>
- Замечник Т.В., Рогова Л.Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;(2):393–394.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Baderet M, et al. The ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–553. PMID: 29351514 <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Петришев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):90–98. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
- Patel KP, Schultz HD. Angiotensin peptides and nitric oxide in cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(10):1121–1132. PMID: 22462736 <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4614>
- Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):12–16. PMID: 9127616 [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00124-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00124-0)

23. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J*. 2020;287(17):3681–3688. PMID: 32779891 <https://doi.org/10.1111/febs.15481>
24. Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P. Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system. *Basic Res Cardiol*. 1998;93(Suppl 2):024–029. PMID: 9833158 <https://doi.org/10.1007/s003950050202>
25. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol*. 1992;262(6Pt1):E763–E778. PMID: 1616014 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.6.E763>
26. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2003;3(7):107–114.
27. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. PMID: 32546188 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
28. Gavrilaki E, Anyfanti P, Gavrilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):63. PMID: 32852642 <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6>
29. Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, et al. Complement activation after oxidative stress. Role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol*. 2000;156(5):1549–1556. PMID: 10793066 [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65026-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65026-2)
30. Varga Z, Andreas JF, Peter S, Haberecker M, Rea A, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. PMID: 32325026 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
31. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103–2109. PMID: 32558075 <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
32. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–274. PMID: 32374815 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
33. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol*. 2018;180(6):782–798. PMID: 29265338 <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>
34. Sauter RJ, Sauter M, Obrich M, Emschermann FN, Nording H, Patzelt J, et al. Anaphylatoxin receptor C3aR contributes to platelet function, thrombus formation and in vivo haemostasis. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):179–182. PMID: 30597512 <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676349>
35. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben CH, et al. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 Patients. *Blood*. 2020;136(11):1317–1329. PMID: 32573711 <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
36. Kwaan HC. Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):841–844. PMID: 32386428 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709996>
37. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlaer MV, Urban S. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):193–203. PMID: 32422349 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
38. Costa IBSdaS, Bittar CS, Rizk SI, Filho AEdeA, Santos KAO, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):805–816. PMID: 32401847 <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
39. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e1319–e141. PMID: 32504747 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.068>
40. 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. PMID: 31986264 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
41. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–1031. PMID: 32044814 <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
42. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2020;8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
43. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):512–524. PMID: 32880795 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>
44. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. PMID: 32219356 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
45. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *Jama*. 2015;313(3):264–274. PMID: 25602997 <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
46. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. PMID: 32217556 <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
47. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist. Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):518–536. PMID: 32292848 <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
48. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. (2020). Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2372–2375. PMID: 32199938 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
49. Zhou F, Ting Yu, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
50. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med*. 2015;54(16):2017–2019. PMID: 26278294 <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDI.54.3606>
51. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*. 2020;248:117477. PMID: 32119961 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
52. 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. PMID: 32201335 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
53. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1233–1234. PMID: 32291954 <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
54. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):e132–e133. PMID: 32420587 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
55. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н. Кардиоренальный континуум при метаболическом синдроме. *Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал*. 2019;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28650> [Дата обращения 22 января 2021].
56. Кобалава Ж.Д., Моисеев В. С. Концепция кардиоренальной и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(4):4–7.
57. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворский А.Г., Бровко М.Ю., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
58. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J*. 2020;368:m810; <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
59. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801–1803. PMID: 32196087 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
60. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):124–132. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132>
61. Конради А.О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействия. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):72–74. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>
62. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Легуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;(2):21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
63. Aghagholi G, Marin BG, Nicole J, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocrit Care*. 2020;Jul 13;1–10. PMID: 32661794 <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>
64. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 2020;1(7):e290–e299. PMID: 33015653 [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)
65. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810 <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
66. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet*. 2020;395(10241):e109. PMID: 32505222 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4)
67. Maise Aniello, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Paola Frati, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020; Oct 7:1–18. PMID: 33026628 <https://doi.org/10.1007/s12024-020-00310-8>

68. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, Häberle H, Raiser W, Nann D, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Archiv*. 2020;477(3):349–357. PMID: 32607684 <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02881-x>
69. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13. PMID: 32299776 <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
70. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH, Tzankov A, Haslbauer JD, Menter T, et al. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18854-2>
71. 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. PMID: 32730555 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
72. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. COVID-19 and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2020;324(15):1499–1500. PMID: 33001179 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17445>
73. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543–558. PMID: 32690910 <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
74. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Pennington JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–625. PMID: 19453650 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02155.x>
75. Su H, Yang M, Wan Ch, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–227. PMID: 32327202 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
76. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158–2167. PMID: 32727719 <https://doi.org/10.1681/asn.2020050744>
77. Yelin D, Wirtheim Eytan, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1115–1117. PMID: 32888409 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
78. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart rhythm*. 2020;17(11):1984–1990. PMID: 32599178 <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
79. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):1723–1724. PMID: 33031513 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>

REFERENCES

1. Larina VN, Golovko MG, Larin VG. Possible Effects of Coronavirus Infection (COVID-19) on the Cardiovascular System. *Bulletin of RSMU*. 2020;(2):5–13. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.020> (in Russ.)
2. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)” 2020. Vers. 9 (26.10.2020). Available at: <https://base.garant.ru/74810808/> [Accessed Jan 22, 2021]
3. To K-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin infect dis*. 2020; Aug 25; ciaa1275. PMID: 32840608 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275> Online ahead of print.
4. Corman VM, Lienau J, Witzernath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Der Internist*. 2019;60(11):1136–1145. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00671-5>
5. Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs. *Genes*. 2020;11(2):211. PMID: 32085655 <https://doi.org/10.3390/genes11020211>
6. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Michael G. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 38(7):1504–1507. PMID: 32317203 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
7. 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. PMID: 32048163 <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
8. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(40):25018–25025. PMID: 32943538 <https://doi.org/10.1073/pnas.2010540117>
9. Kluge KE, Langseth MS, Opstad TB, Pettersen AA, Arnesen H, Tønnessen T, et al. Complement Activation in Association with Markers of Neutrophil Extracellular Traps and Acute Myocardial Infarction in Stable Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:5080743. PMID: 32308555 <https://doi.org/10.1155/2020/5080743>
10. Dhont S, Derom E, Braeckel EV, Depuydt P, Lambrecht BN, et al. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):1–9. PMID: 32723327 <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
11. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia from Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and High Altitude Pulmonary Edema (HAPE): Therapeutic Implications. *Circulation*. 2020;142(2):101–104. PMID: 32369390 <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047915>
12. Ericsson A, Arias C, Sawchenko PE. Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1. *J Neurosci*. 1997;17(18):7166–7179. PMID: 9278551 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-18-07166.1997>
13. Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Influence of Inhibition of Cyclooxygenase Pathways on Hypoxic Resistance in Rats with Increased Levels of Interleukin-1 β . *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(11):1400–1411. <https://doi.org/10.31857/s0869813920110047>
14. UR A, Verma K. Pulmonary Edema in COVID19 – A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(14):2048–2050. PMID: 32614178 <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00570>
15. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949–958. PMID: 32556199 <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>
16. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-Ch, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. PMID: 32968776 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
17. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzaneseet V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324–1331. PMID: 32675217 <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317555>
18. Zamechnik TV, Rogova LN. Hypoxia as Starting Factor of Development of Endothelial Dysfunction and Inflammation of the Vascular Wall (Literature Review). *Journal of New Medical Technologies*. 2012;(2):393–394.
19. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Baderet M, et al. The ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–553. PMID: 29551514 <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2016>
20. Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YA, Vlasov TD. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(3):90–98. (in Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
21. Patel KP, Schultz HD. Angiotensin peptides and nitric oxide in cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(10):1121–1132. PMID: 22462736 <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4614>
22. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):12–16. PMID: 9127616 [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00124-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00124-0)
23. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J*. 2020;287(17):3681–3688. PMID: 32779891 <https://doi.org/10.1111/febs.15481>
24. Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P. Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system. *Basic Res Cardiol*. 1998;93(Suppl 2):024–029. PMID: 9833158 <https://doi.org/10.1007/s005950052020>
25. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol*. 1992;262(6Pt1):E763–E778. PMID: 1616014 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.6.E763>
26. Lupinskaya ZA. Endoteliy sosudov – osnovnoy regulyator mestnogo krovotoka. *Herald of KRSU*. 2003;3(7):107–114.
27. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. PMID: 32546188 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
28. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):63. PMID: 32852642 <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6>
29. Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, Agah A, Rollins SA, Reenstra WR, et al. Complement activation after oxidative stress. Role of the lectin complement pathway. *Am J Pathol*. 2000;156(5):1549–1556. PMID: 10793066 [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65026-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65026-2)
30. Varga Z, Andreas JF, Peter S, Haberecker M, Rea A, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. PMID: 32325026 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)50937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)50937-5)
31. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103–2109. PMID: 32558075 <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
32. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–274. PMID: 32374815 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
33. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol*. 2018;180(6):782–798. PMID: 29265338 <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>

34. Sauter RJ, Sauter M, Obrich M, Emschermann FN, Nording H, Patzelt J, et al. Anaphylatoxin receptor C3aR contributes to platelet function, thrombus formation and in vivo haemostasis. *Thromb Haemost.* 2019;119(1):179–182. PMID: 30597512 <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676349>
35. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben Ch, et al. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 Patients. *Blood.* 2020;136(11):1317–1329. PMID: 32573711 <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
36. Kwaan HC. Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):841–844. PMID: 32386428 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709996>
37. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203. PMID: 32422349 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
38. Costa IBSdaS, Bittar CS, Rizk SI, Filho AEdeA, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805–816. PMID: 32401847 <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
39. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e1319–e141. PMID: 32504747 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.068>
40. 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. PMID: 31986264 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
41. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133(9):1025–1031. PMID: 32044814 <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
42. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2020;8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
43. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):512–524. PMID: 32880795 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>
44. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. PMID: 32219556 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
45. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313(3):264–274. PMID: 25602997 <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
46. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. PMID: 32217556 <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
47. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist. Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):518–536. PMID: 32292848 <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
48. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. (2020). Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372–2375. PMID: 32199958 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
49. Zhou F, Ting Yu, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
50. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med.* 2015;54(16):2017–2019. PMID: 26278294 <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.54.3606>
51. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 2020;248:117477. PMID: 32119961 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
52. 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. PMID: 32201335 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
53. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1253–1254. PMID: 32291954 <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
54. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e132–e133. PMID: 32420587 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
55. Polozova EI, Sorokina NN. Cardiorenal Continuum in Metabolic Syndrome. *Modern problems of science and education.* 2019;(2). (in Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28650> [Accessed Jan 22, 2021].
56. Kobalava ZD, Moiseev VS. Cardio-reno-metabolic interaction concept in modern preventive cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(4):4–7. (in Russ.)
57. Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, Moiseev S, Yavorovskiy A, Brovko M, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(2):21–29. (in Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
58. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J.* 2020;368:m810; <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
59. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801–1805. PMID: 32196087 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
60. Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2020;26(2):124–132. (in Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132>
61. Konradi AO, Nedoshivin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3861. (in Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>
62. Zabozaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
63. Aghagholi G, Marin BG, Nicole J, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocrit Care.* 2020; Jul 13; 1–10. PMID: 32661794 <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>
64. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* 2020;1(7):e290–e299. PMID: 33015653 [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)
65. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810 <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
66. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020;395(10241):e109. PMID: 32505222 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4)
67. Maise Aniello, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Paola Frati, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020;Oct 7:1–18. PMID: 33026628 <https://doi.org/10.1007/s12024-020-00310-8>
68. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, Häberle H, Raiser W, Nann D, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Archiv.* 2020;477(3):349–357. PMID: 32607684 <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02881-x>
69. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. PMID: 32299776 <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
70. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH, Tzankov A, Haslbauer JD, Menter T, et al. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18854-2>
71. 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. PMID: 32730555 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
72. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. COVID-19 and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA.* 2020;324(15):1499–1500. PMID: 33001179 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17445>
73. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543–558. PMID: 32690910 <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
74. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS – coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618–625. PMID: 19453650 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
75. Su H, Yang M, Wan Ch, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. PMID: 32327202 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
76. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158–2167. PMID: 32727719 <https://doi.org/10.1681/asn.2020050744>
77. Yelin D, Wirtheim Eytan, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1115–1117. PMID: 32888409 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
78. Mitran RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart rhythm.* 2020;17(11):1984–1990. PMID: 32599178 <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
79. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):1723–1724. PMID: 33031513 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Петриков Сергей Сергеевич** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 30%: концепция, дизайн, анализ литературы, редактирование, утверждение рукописи
- Иванников Александр Александрович** клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, ivannikov_a95@mail.ru;
 24%: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование
- Васильченко Мария Кирилловна** клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-4831-7977>, maryvasil25@mail.ru;
 22%: сбор и обработка материала, написание текста
- Эсауленко Анна Николаевна** клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-4940-9574>, aesaulenko95@mail.ru;
 14%: сбор и обработка материала
- Алиджанова Хафиза Гафуровна** доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-6229-8629>, doctorhafiza@mail.ru;
 10%: концепция, дизайн, редактирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis

S.S. Petrikov, A.A. Ivannikov, M.K. Vasilchenko, A.N. Esaulenko, Kh.G. Alidzhanova✉

Training center

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
 3 B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Khafiza G. Alidzhanova, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Training Center N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
 Email: doctorhafiza@mail.ru

AIM OF STUDY Like other respiratory viruses, COVID-19 has extrapulmonary manifestations. The effect of the virus leads to the cardiovascular system (CVS) damage in particular, which pathophysiological mechanisms are not fully understood. In this article we analyze modern ideas about COVID-19, consider possible links of pathogenesis, make an attempt to systematize pathophysiological mechanisms of cardiovascular impairment and its complications, analyze the relation with cardiovascular comorbidity, describe pathomorphological features and discuss possible long-term prognosis. The information in this article can contribute to understanding the two-way interaction of cardiovascular diseases and the effects of COVID-19 in order to develop effective preventive measures and make the right decision in choosing therapeutic tactics for a patient.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular system, cardiovascular diseases, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), pathophysiology, pathomorphology, comorbidity, complications, long-term prognosis

For citation Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(1):00–00. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-00-00> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- Sergei S. Petrikov Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 30%, concept, design, literature analysis, editing, manuscript approval
- Aleksandr A. Ivannikov Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, ivannikov_a95@mail.ru;
 24%, collecting and processing material, text writing, editing
- Maria K. Vasilchenko Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-4831-7977>, maryvasil25@mail.ru;
 22%, collecting and processing material, writing text
- Anna N. Esaulenko Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-4940-9574>, aesaulenko95@mail.ru;
 14%, collection and processing of material
- Khafiza G. Alidzhanova Doctor of Medical Sciences, Senior Lecturer, Training Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-6229-8629>, doctorhafiza@mail.ru;
 10%, concept, design, editing

Received on 22.01.2021

Review completed on 18.02.2021

Accepted on 18.02.2021

Поступила в редакцию 22.01.2021

Рецензирование завершено 18.02.2021

Принята к печати 18.02.2021