



COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

Явелов И. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

Автор

Явелов Игорь Семенович*, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия.

Инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), зачастую возникает у больных с различными сердечно-сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые могут оказать влияние на течение инфекционного процесса. С другой стороны, при COVID-19, возможно дополнительное повреждение сердца и сосудов, способствующее возникновению сердечно-сосудистых осложнений и утяжелению течения ССЗ. В этом обзоре рассматриваются основные факты, касающиеся этих взаимодействий, а также некоторые практические подходы к ведению больных с одновременным наличием COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 29.06.2020

Принята: 08.07.2020

COVID-19 and cardiovascular diseases

Yavelov I. S.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Author

Igor S. Yavelov*, MD, PhD, doctor of sciences, head of the Department of the Fundamental and Clinical issues of thrombosis and non-infectious diseases of the National Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

The new infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus (COVID-19) is commonly seen in patients with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases (CVDs) that can affect the course of infectious process. At the same time, the virus can

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +79166059047. E-mail: yavelov@yahoo.com

cause additional damage of heart and vessels, lead to cardiovascular complications and aggravate the course of CVDs. This review presents the main findings on interaction between these pathologies as well as recommendations for the management of patients with COVID-19 and cardiovascular diseases.

Key words: COVID-19, cardiovascular diseases.

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
БИТ	— блок интенсивной терапии	ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочных артерий
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	УЗДГ/КТ	— компрессионная ультразвуковая доплерография
ИМ	— инфаркт миокарда	ФП	— фибрилляция предсердия
ОР	— относительный риск	ХБП	— хроническая болезнь почек
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновой система	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
СД	— сахарный диабет	ЭКГ	— электрокардиография
СРБ	— С-реактивный белок		

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: статистические данные

По имеющимся данным частота сердечно-сосудистых фактов риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных, госпитализированных с COVID-19, достаточно высока, и наиболее частым сопутствующим ССЗ является артериальная гипертония (АГ) (табл. 1). При этом очевидно, что результат оценки во многом зависит от региона, где проводилось изучение особенностей распространения инфекции в период изучения, подходов к отбору больных для госпитализации, а также возраста изученных больных. Соответственно, по мере накопления данных и их систематизации текущие представления о частоте встречаемости различных сердечно-сосудистых фактов риска и ССЗ у различных контингентов больных с COVID-19 будут уточняться и корректироваться.

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: особенности течения

Накапливаются свидетельства, что COVID-19 у больных с ССЗ характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом.

Так, при ретроспективном анализе данных 99 последовательно поступивших больных COVID-19 и пневмонией, для которых были известны исходы в первые 14 суток после госпитализации, в одном из стационаров г.Бресция (Северная Италия), у 53 человек с заболеванием сердца (ХСН, ФП или ИБС)

отмечалось более высокие уровни креатинина, NT-проBNP, сердечного тропонина, определенного высокочувствительным методом, а также прокальцитонина [1]. При этом они исходно намного чаще получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антикоагулянты и статины. В итоге при сопутствующих заболеваниях сердца летальность и частота септического шока оказались существенно выше (36 % против 15 %, $p=0,02$ и 11 % против 0, $p=0,02$, соответственно), и имелась тенденция к более частому возникновению респираторного дистресс синдрома, а также венозных и артериальных тромбозов. Наряду с возрастом, летальность была достоверно выше при наличии ХСН, ИБС, СД, ХБП и более высоком уровне NT-проBNP, но не при предшествующем приеме блокаторов РААС и антикоагулянтов.

При ретроспективном анализе данных 187 больных в университетской клинике г. Ухань (Китай) госпитальная летальность у больных без ССЗ и нормальным уровнем сердечного тропонина составляла 13,3 %, при наличии ССЗ при нормальном уровне сердечного тропонина — 37,5 %, а при сочетании ССЗ с повышенным уровнем сердечного тропонина — 69,4 % [5]. При этом уровень сердечного тропонина чаще повышался у пожилых и больных с ССЗ (54,5 против 13,2 %) и коррелировал с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) и NT-проBNP в крови. Помимо более высокой госпитальной летальности, у больных с повышенным уровнем сердечного тро-

Таблица 1

Частота сердечно-сосудистых фактов риска и ССЗ у больных, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19

По данным	Inciardi R.M. и соавт. [1]	Goyal P. и соавт. [2]	Cummings M.J. и соавт. [3]	Myers L.C. и соавт. [4]	Guo T. и соавт. [5]	Shi S. и соавт. [6]	Guan W. и соавт. [7]
Число больных	99	393	257 с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью	377	187	671, тяжелый COVID-19	1099
Порядок отбора больных	Последовательно поступившие с пневмонией, ретроспективный анализ	Последовательно поступившие, ретроспективный анализ электронных записей	Проспективное когортное исследование	Ретроспективное когортное исследование	Ретроспективный анализ электронных записей	Ретроспективный анализ электронных записей	Ретроспективный анализ электронных записей
Лечебные учреждения	1 стационар в г. Брешия (Италия)	1 стационар в г. Нью-Йорк (США)	2 стационара в г. Нью-Йорк (США)	47 стационаров в Калифорнии	1 стационар в г. Юхань (Китай)	1 стационар в г. Юхань (Китай)	552 стационара в 30 регионах Китая
Время оценки	4–25 марта 2020	3 марта – 27 марта 2020	2 марта – 1 апреля	1 марта – 31 марта 2020	23 января – 23 февраля 2020	1 января – 23 февраля 2020	11 декабря 2019 – 29 января 2020
Сердечно-сосудистые факторы риска (по данным анамнеза)							
Возраст (лет)	Средний 67,0	Медиана 62,2	Медиана 62,0	Средний 61,0	Средний 58,5	Медиана 63 года	Медиана 47,0
Продолжают курить	20%	5,1%	13% (включая бросивших)		9,6%		12,6%
Дислипидемия	30%						
Сахарный диабет (СД)	31%	25,2%	36%	31,3%	15,0%	14,5%	7,4%
Ожирение	23%	35,8%					
Хроническая болезнь почек (ХБП)	15%		14%	12,7%	3,2%	4,2%	0,7%
АГ	64%	50,1%	63%	43,5%	32,6%	29,7%	15%
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	21%			5,8%		3,3%	
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	16%	13,7%	19%		11,2%	8,9%	2,5%
Фибрилляция предсердий (ФП)	19%					1,0%	

понижена в крови чаще отмечались злокачественные желудочковые аритмии, и требовалась механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

По данным ретроспективного анализа историй болезни 671 пациента, госпитализированных с тяжелым COVID-19 в университетскую клинику г. Ухань (Китай), с повышенным уровнем сердечного тропонина I были независимо связаны: пожилой возраст, наличие АГ, ИБС, ХСН и высокий уровень СРБ [6]. При этом повышенная концентрация сердечного тропонина I в крови наряду с повышенным уровнем МВ-фракции креатинфосфокиназы и NT-proBNP была независимым предиктором смерти в стационаре. Кроме того, независимыми предикторами летального исхода при отдельных вариан-

тах многофакторного регрессионного анализа становились ИБС и хроническое заболевание сердца.

У 5257 больных с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью в г. Нью-Йорке, независимыми предикторами смерти в стационаре оказались: возраст, наличие ИБС или ХСН [3].

Все эти данные указывают на более тяжелое течение заболевания, включая повреждение и дисфункцию миокарда при сочетании COVID-19 и ССЗ, что может быть обусловлено сочетанием ряда причин.

1. Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19.

При COVID-19 обнаружено повреждение эндотелиоцитов легких, тонкого кишечника, почек, серд-

ца, печени, что может быть следствием непосредственного воздействия вируса, системного иммунного/воспалительного ответа, иногда доходящего до уровня «цитокинового шторма», а также патологических изменений, характерных для прогрессирующего любого инфекционного процесса [8–13]. Поскольку дисфункция эндотелия является важным звеном патогенеза различных ССЗ, можно ожидать утяжеления их клинических проявлений и/или возникновения осложнений. Для COVID-19 характерно также появление воспалительных изменений в миокарде с возникновением соответствующих осложнений (сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости) [14]. Кроме того, сердечно-сосудистая система может дополнительно повреждаться при прогрессировании существующего или возникновении нового ССЗ на фоне COVID-19, а также выраженной дисфункции других органов (легкие, почки, печень).

При COVID-19 отмечается активация тромбообразования, что в наиболее тяжелых случаях может закончиться возникновением коагулопатии потребления (тромбогеморрагического синдрома)

[15–18]. Эти процессы способствуют появлению тромботических/тромбоэмболических осложнений (в основном венозных) [19]. Кроме того, при COVID-19 описано возникновение микроангиопатии с наличием воспаления и тромбоза в мелких сосудах без признаков тромбоэмболии, что связывают не только с активацией процессов тромбообразования, но и с возможным непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, а также выраженным иммунным воспалением, запускающим процессы «иммунотромбоза» [8–10]. Полагают, что подобные изменения являются важным звеном патогенеза прогрессирующего поражения легких при COVID-19. Эти же данные также лежат в основе гипотезы о большей вероятности дестабилизации атеросклеротических бляшек и повышенном риске «типичных» атеротромботических осложнений у больных с COVID-19.

Частота тромботических/тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных с COVID-19 представлена в таблице 2. Истинную частоту подобных осложнений, а также действенность разных подходов к их профилактике на теку-

Таблица 2

Тромбозы/тромбоэмболии у больных, госпитализированных с COVID-19

Контингент больных	Профилактика тромбоза, дозы гепарина	Общее число тромбозов/тромбоэмболий	Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей/тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)	Другие тромбозы
388 (закрытых случаев 362), из них 16% в блок интенсивной терапии (БИТ). УЗДГ/КТ (компрессионная ультразвуковая доплерография) по клинике [20]	Вне БИТ 75% В БИТ 100% (промежуточные дозы 21%, лечебные дозы 23%)	7,7%: вне БИТ 6,6%, в БИТ 27,6%. Половина в первые 24 часа после госпитализации	ТГВ 4,4% ТЭЛА 2,8%	Ишемический инсульт 2,5% ОКС 1,1%
184 с пневмонией в БИТ. УЗДГ/КТ по клинике [21]	У всех (дозы увеличивались со временем от профилактических до промежуточных)	16,8%	ТГВ 1,6% ТЭЛА 13,6%	Ишемический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) или артериальная тромбоэмболия 1,6%
198 больных, из них 37% в БИТ на ИВЛ. УЗДГ случайно/КТ по клинике [22]	У всех (дозы, близкие к промежуточным)	17%: вне БИТ 3,2%, в БИТ 39%	ТГВ 11%: вне БИТ 1,6%, в БИТ 27% ТЭЛА 5,6%: вне БИТ 1,6%, в БИТ 12%	
81 с тяжелой пневмонией в БИТ. УЗДГ всем [23]	Нет		25%	
143, исходно тяжелые/критические 74,2%. УЗДГ всем [24]	37,1%		ТГВ 46,1% (проксимальный у 34,8% из них) — 34,0% на профилактике, 63,3% без профилактики	
452, КТ по клинике [25]	В целом неизвестно; при подтвержденной ТЭЛА 79,3% получили профилактические дозы низкомолекулярного гепарина		ТЭЛА 6,4%	

щий момент оценить трудно из-за существенных различий проведенных исследований — как правило это ретроспективное изучение (анализ баз данных, медицинских записей), разная тяжесть включенных больных, разные подходы к профилактике, разные подходы к диагностике тромбозов/тромбоэмболий (обычно это объективные исследования только у больных с подозрительной клинической симптоматикой, редко поголовная инструментальная диагностика). Очевидно только, что риск как минимум венозных тромбоемболических осложнений растет по мере утяжеления заболевания и накопления дополнительных факторов риска.

2. Модификация лечения ССЗ из-за возникновения COVID-19.

К потенциально неблагоприятным последствиям может приводить отказ от использования или существенное снижение доз лекарственных средств, положительно влияющих на течение и исходы ССЗ в условиях, когда из-за возникновения COVID-19 повышается риск осложнений существующих ССЗ. Это касается прежде всего ингибиторов РААС и бета-адреноблокаторов при ХСН со сниженной фракции выброса левого желудочка и у больных, недавно перенесших ИМ, препаратов для контроля ишемии миокарда, антиаритмических лекарственных средств, необходимых для предупреждения угрожающих жизни или тяжело протекающих нарушений ритма сердца, а также утраты контроля над АД у больных с АГ.

3. Кардиотоксическое действие лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения COVID-19.

4. Последствия массовой заболеваемости COVID-19 для системы здравоохранения, у которой может не хватать ресурсов для своевременного лечения ССЗ.

Помимо нехватки ресурсов для лечения инфекционных заболеваний при COVID-19 ограничена доступность к современным (особенно инвазивным) методам диагностики и лечения ССЗ, что связано с необходимостью проведения противоэпидемических мероприятий после каждого обследования, стремлением уменьшить контакты персонала с потенциально заболевшими и ограничить обследования, связанные с повышенным риском заражения. В частности, эксперты Европейского кардиологического общества предлагают увеличить допустимое время до проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на 60 минут,

что потенциально способно привести к увеличению смертности, особенно в первые часы после начала заболевания [14].

5. Психологические последствия пандемии COVID-19 с длительным нахождением на карантине, повышением уровня стресса и стремлением избежать обращения в медицинские учреждения из-за опасений заразиться COVID-19 (в том числе при острых проявлениях ССЗ).

При сравнении числа госпитализаций в Северной Калифорнии с 1 января по 14 апреля 2019 и 2020 годов оказалось, что по мере увеличения числа заболевших COVID-19 снижается число госпитализаций с острым ИМ [26]. Аналогичная закономерность в отношении острого ИМ отмечена и на севере Италии [27]. В одном из регионов Италии за 4 недели в период эпидемии COVID-19 по сравнению с 4 неделями, предшествующими эпидемии, на 32% снизилось число чрескожных коронарных вмешательств при острых коронарных синдромах (в расчёте на 100000 жителей), причем в последние 2 недели периода наблюдения (при ухудшении эпидемиологической обстановки) — на 50% [28]. Это снижение оказалось наиболее выраженным у больных старше 55 лет.

В многоцентровом национальном регистре больных, последовательно поступивших в блоки интенсивной терапии в Италии, отмечено, что с 12 по 19 марта в период пандемии COVID-19 по сравнению с аналогичной неделей в 2019 году число госпитализаций с ИМ достоверно уменьшилось на 48,4% (ИМ с подъемами сегмента ST на электрокардиографию (ЭКГ) — на 26,5%, ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ — на 65,1%), и эта закономерность отмечалась во всех регионах страны (в северной, центральной и южной частях) [29] при ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ. При этом отмечалось достоверное увеличение летальности (относительный риск (ОР) 3,3; $p < 0,001$) и частоты наиболее тяжелых осложнений заболевания — кардиогенный шок, угрожающие жизни аритмии, разрывы миокарда, выраженная митральная регургитация (ОР 1,8; $p = 0,009$). При ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ увеличения летальности не произошло, но тяжелые осложнения тоже возникали чаще (ОР 2,1; $p = 0,037$). При этом частота выполнения коронарных ангиографий не уменьшилась (94,9 и 94,5% соответственно). Одновременно уменьшилось и число госпитализаций с сердечной недостаточностью (достоверное снижение на — 46,8%) и ФП (достоверное снижение на — 53,4%).

Причины этого феномена анализируются, но очевидно, что это может быть следствием как нехватки ресурсов системы здравоохранения, так и нежеланием больных находиться в стационаре, в результате чего туда попадают наиболее тяжелые пациенты с худшим прогнозом. Очевидно, частоту отказов от госпитализации среди больных, которым она была необходима, и исходы заболевания в этих случаях еще предстоит выяснить.

6. Возможное увеличение частоты внезапной смерти на догоспитальном этапе.

Так, при учете частоты остановок сердца, произошедших вне стационара в 4 провинциях Италии региона Ломбардия с 21 февраля по 20 апреля 2020 года, оказалось, что по сравнению с аналогичным периодом 2019 года она увеличилась на 52% [30]. При этом бригады неотложной помощи в 2020 году приезжали позже (через 15 минут против 12 минут в 2019 года; $p < 0,001$) и догоспитально восстановить спонтанное кровообращение удавалось реже (8,6 против 19,8% в 2019 году; $p < 0,001$). Доказанное или возможное заболевание COVID-19 отмечалось в 74% случаев догоспитальной остановки кровообращения. В период эпидемии COVID-19 также отмечено увеличение частоты обращений за медицинской помощью на 94,1% при том, что число звонков из-за ИМ с подъемом сегмента ST уменьшилось на 40,2%. Все это может быть следствием опасных клинических проявлений COVID-19 (как самого по себе, так и в сочетании с ССЗ), а также комплекса указанных выше причин.

Особенности диагностики сердечно-сосудистых заболеваний во время пандемии COVID-19

Подходы к диагностике ССЗ при пандемии COVID-19 остаются прежними. При этом плановые диагностические процедуры, которые могут быть отсрочены, рекомендуется перенести до окончания пандемии, чтобы уменьшить риск передачи инфекции и защитить медицинский персонал.

У тяжелых больных с COVID-19 могут возникнуть дополнительные трудности в диагностике, когда изменения, характерные для инфекционного заболевания, требуется дифференцировать от возникновения или прогрессирования ССЗ. В частности, при COVID-19 увеличивается концентрация D-димера в крови, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и указывает на потенциально неблагоприятный прогноз, но далеко не всегда является следствием явных

тромботических/тромбоэмболических осложнений [31,32].

Другой важной проблемой является дифференциальная диагностика причин повышения уровня сердечного тропонина в крови, свидетельствующего о повреждении кардиомиоцитов [11,12]. Это может происходить за счет возникновения ишемического некроза миокарда, и тогда необходимо решить, лежит ли в основе ИМ атеротромбоз, или речь идет о дисбалансе потребности и доставки кислорода к миокарду вследствие иных причин — гипоксия, гипотония, тахикардия и др. (ИМ 2 типа). Кроме того, для COVID-19 характерны другие, не ишемические причины повреждения (некроза) миокарда — миокардит, микроангиопатия с признаками воспаления и тромбоза, стрессорная кардиомиопатия (такотсубо), последствия инфекционного процесса (например, повреждение миокарда при сепсисе), массивная тромбоэмболия легочных артерий. Разграничение этих состояний важно для выбора подходов к лечению больного (например, современное «классическое» лечение острого коронарного синдрома сочетанием двух антиагрегантов и антикоагулянта у больных без инфаркта миокарда 1 типа может быть избыточным). Очевидно, чем тяжелее COVID-19, тем больше оснований связывать повреждение миокарда с различными проявлениями/осложнениями инфекционного процесса.

Особенности профилактики и лечения ССЗ во время пандемии COVID-19

Очевидно, что у больных с COVID-19 необходимо придерживаться стандартных (рекомендованных) подходов к профилактике и лечению ССЗ. В условиях пандемии COVID-19 это представляется особенно важным, поскольку инфекционное заболевание способствует дополнительному повреждению сердечно-сосудистой системы с возможным утяжелением существующих или возникновением новых ССЗ. Однако стремление уменьшить вероятность распространения инфекции и максимально обезопасить медицинский персонал лежит в основе рекомендаций ограничить инструментальные исследования (особенно инвазивные) и инвазивное лечение ССЗ наиболее тяжелыми случаями, когда без них нельзя обойтись и отказ от вмешательств приведет к существенному ухудшению клинического течения и прогноза заболевания [14]. При этом большое значение придается попыткам разграничить потоки больных с возможным или несомнен-

ным COVID-19 и документированным отсутствием этого заболевания [14]. Однако накапливающиеся данные об ограничениях существующих методов диагностики COVID-19, особенно на ранних стадиях, делают эти попытки в условиях массового заражения сомнительными. В итоге представляется, что в условиях пандемии все госпитализированные больные должны считаться потенциальными носителями вируса SARS-CoV-2, пока не будет доказано обратное. К сожалению, на это может уйти много времени, в то время как лечение ССЗ, ставших причиной госпитализации, откладывать нельзя.

При лечении ССЗ у больных с COVID-19 необходимо учитывать лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами. Информация о них публикуется группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля [33], а также представлена в документах, подготовленных другими группами экспертов [14,16].

Пока не ясно, может ли лечение ССЗ влиять на частоту возникновения и тяжесть COVID-19. Так, широкая дискуссия относительно возможной роли ингибиторов АПФ/блокаторов рецептора ангиотензина не дала однозначного ответа: с одной стороны, аргументы в пользу гипотезы о неблагоприятном течении COVID-19 у получавших ингибиторов АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина, основанные в основном на патофизиологических соображениях, не выглядят достаточно убедительными, с другой — появляются клинические свидетельства нейтрального и даже положительного эффекта препаратов этой группы [1,5,29,34–42]. Есть также данные о более низкой летальности стационаре у больных с COVID-19, на момент госпитализации или во время не получавших статины [29,43]. Вместе с тем следует учитывать, что факты о роли сердечно-сосудистых препаратов при COVID-19 получены при ретроспективном анализе результатов повседневного лечения больных и с точки зрения медицины, основанной на доказанном, недостаточно надежны.

Согласно сложившимся представлениям о патогенезе COVID-19, в настоящее время у всех госпитализированных больных рекомендуется использовать препараты гепарина (предпочтительно низкомолекулярного) в дозе, предназначенной для профилактики тромбоза глубоких вен, с возможностью ее увеличения до промежуточной (выше обычной профилактической, но ниже лечебной) или даже лечебной при условии, что нет неприемлемо высокого риска кровотечений [16,44–46]. Единого

мнения об оптимальной дозе антикоагулянтов при COVID-19 нет, однако многие предпочитают более высокие (как минимум промежуточные) дозы у больных с тяжелым течением заболевания, когда ожидаемая частота тромбозов/тромбоэмболий достаточно высока, и можно подозревать наличие микрососудистого тромбоза. Однако, с другой стороны, у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, существуют опасения спровоцировать высокими дозами антикоагулянтов кровоизлияния в ткань легких с возникновением геморрагического пневмонита [47,48]. Несомненное показание к лечебным дозам антикоагулянтов — верифицированное тромботическое/тромбоэмболическое осложнение, однако на практике допускается их применение и у больных с подозрительной клинической симптоматикой, когда инструментальное обследование не доступно или откладывается [16,44–46]. Один из аргументов в пользу предпочтительности парентерального введения препаратов гепарина при COVID-19 — их плейотропные эффекты, включая противовоспалительный [49].

К неблагоприятным последствиям может приводить уменьшение интенсивности анти тромботического лечения (в частности, отказ от надлежащей анти тромботической терапии) из-за неприемлемых лекарственных взаимодействий или при развитии тромбогеморрагического синдрома с коагулопатией потребления. В частности, низкая концентрация тромбоцитов в крови может препятствовать применению антиагрегантов [15,16]. Из-за существенного изменения анти тромботической активности клопидогрела (снижение) и тикагрелора (увеличение) их не рекомендуют сочетать с лопинавиром/ритонавиром [16].

Отдельные лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19, могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердце, особенно у больных с ССЗ. В частности, одна из наиболее обсуждаемых проблем (потенциальный риск, связанный с применением хлорохина/гидроксихлорохина), способных удлинять интервал QT и за счет этого способствовать возникновению опасных желудочковых аритмий, а также, что менее вероятно, — способствовать возникновению блокад [14]. Степень удлинения QT может усиливаться при сочетании хлорохина/гидроксихлорохина с азитромицином [50].

Перед применением лекарственных средств, способствующих удлинению интервала QT, эксперты Европейского кардиологического общества

рекомендуют оценить наличие у больного других предрасполагающих факторов (синдром врожденного удлинения интервала QT, прием других препаратов, удлиняющих интервал QT, женский пол, возраст старше 65 лет, наличие структурной патологии сердца — прежде всего сниженной сократимости левого желудочка и гипертрофии миокарда, брадикардия с частотой сердечных сокращений ниже 50 ударов в минуту, наличие ХПН, печёночной недостаточности, а также электролитных расстройств — гипокалиемии, гипомagneмии, гипокальциемии) [14]. При этом до начала приема подобных лекарственных средств следует устранить все обратимые факторы риска удлинения интервала QT и желудочковых аритмий из этого списка. Необходимо также контролировать ЭКГ с обязательной оценкой корригированного интервала QT, который не должен быть ≥ 500 м/с (или ≥ 550 м/с при ширине комплекса QRS больше 120 м/с) и на фоне лечения не должен удлиняться на 60 м/с или более [14]. Кроме того, особое внимание рекомендуется уделить больным с клиническими симптомами, характерными для возникновения аритмий, а также больным с рвотой, поносом, признаками сердечной или дыхательной недостаточности и дисфункцией других органов.

Очевидно, что в процессе лечения COVID-19 необходимо вовремя заподозрить возникновение

или утяжеление ССЗ и соответствующим образом скорректировать проводимое лечение. После лечения COVID-19 важно оценить его последствие для сердечно-сосудистой системы и соответствующим образом скорректировать лечение, ориентируясь на существующие подходы к профилактике и лечению различных ССЗ (каких-либо специфических вмешательств для больных, перенесших COVID-19, нет).

Заключение

Таким образом, сочетание COVID-19 и ССЗ неблагоприятно сказывается на течении и прогнозе каждого из них. В этой ситуации крайне важно с одной стороны сохранить эффективные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, с другой — быть готовым к более тяжелому течению COVID-19. Очевидно, что к лечению подобных больных необходимо привлекать наиболее опытный медицинский персонал, обладающий навыками профилактики, распознавания и лечения не только распространившейся инфекции и ее осложнений, но и сердечно-сосудистой патологии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*. 2020; 41, 1821–1829.
2. Goyal P., Choi J. J., Pinheiro L. C. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2010419
3. Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
4. Myers L. C., Parodi S. M., Escobar G. J., Liu V. X. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020; doi:10.1001/jama.2020.7202
5. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
6. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa408
7. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708–1720.
8. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
9. Lax S. F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
10. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
11. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *Cardiac Fail*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>

12. Chapman A.R., Bularga A., Mills N.L. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
13. Masi P., Hékimian G., Lejeune M., et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights from a Prospective Single-Center Cohort Study. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048925
14. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
15. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1111/jth.14810
16. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*. 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
17. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145
18. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J ThrombThrombolys*. 2020; doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
19. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M., et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Intern J of Legal Med*. 2020; doi: 10.1007/s00414-020-02317-w
20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al., on behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9–14.
21. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
22. Middeldorp S., Coppens M., Van Haaps T.F. et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. doi: 10.20944/preprints202004.0345.v1
23. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*.2020; <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
24. Zhang L. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702
25. Mestre-Gomez B., Lorente-Ramos R.M., Rogado J., et al., on behalf of Infanta Leonor Thrombosis Research Group. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J ThrombThrombolys*. 2020; doi: 10.1007/s11239-020-02190-9.
26. Solomon M.D., McNulty E.J., Rana J.S. et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2015630.
27. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F. et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2009166.
28. Piccolo R., Esposito G. Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated With the COVID-19 Outbreak. *Circulation*. 2020;141:2035–2037.
29. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C. et al.; on behalf of Societa Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*.2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
30. Baldi E., Sechi G.M., Mare C., et al., on behalf of the Lombardia CARE researchers. COVID-19 kills at home: the close relationship between the epidemic and the increase of out-of-hospital cardiac arrests. *Eur Heart J*. 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa508.
31. Zhang L., Feng X., Zhang D. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>
32. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; doi:10.1111/JTH.14830.
33. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
34. Mackey K., King V.J., Gurley S. et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2020; doi:10.7326/M20-1515
35. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
36. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*.2020; 41: 1801–1803.
37. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1653–1659.

38. Mehta N., Kalra A., Nowacki A.S. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
39. Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L., et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.11301.
40. Mancia G., Rea F., Ludergnani M., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2431–2440.
41. Li J., Wang X., Chen J., et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA CARDIOL* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
42. Flacco M.E., Martellucci C.A., Bravi F., et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart* 2020; doi:10.1136/heartjnl-2020-317336
43. Zhang X.-J., Qin J.-J., Ch X., et al. In-hospital Use of Statins is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
44. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020; DOI: 10.1111/jth.14929.
45. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19. *CHEST Guideline and Expert Panel Report.* *Chest.* 2020; DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
46. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
47. Obi A. T., Barnes G. D., Wakefield T. W., et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *Vasc Surg: Venous and Lym Dis.* 2020; doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009.
48. Pathology of COVID-19: Atlas / O.V. Zayratyants, M.V. Samsonova, L.M. Mikhaleva, A.L. Chernyaev, O.D. Mishnev, N.M. Krupnov, D.V. Kalinin; O.V. Zayratyants ed. М.: GBU «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 p. Russian (Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева, А.Л. Черняев, О.Д. Мишнев, Н.М. Крупнов, Д.В. Калинин; Под общ.ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММДЗМ», 2020. 140 с).
49. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/JTH.14821
50. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J. et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834