



COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации

М.Г.Бубнова , Д.М.Аронов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10

Резюме

Статья посвящена обзору данных о распространенности и влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19. В обзоре разбирается связь между COVID-19 и функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патофизиологические механизмы их взаимного влияния. Приведены результаты анализа последних данных литературы о безопасности приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Обсуждаются причины и патофизиологические механизмы развития острого миокардиального повреждения при COVID-19. Рассматривается вопрос организации реабилитационной помощи больным, перенесшим COVID-19. Представлены основные компоненты и особенности программы реабилитации при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, острое миокардиальное повреждение, реабилитация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation

Marina G. Bubnova , David M. Aronov

National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101000, Russia

Abstract

The article is devoted to a review of data on the prevalence and impact of cardiovascular diseases on the course and outcomes of the new coronavirus infection COVID-19. The review examines the relationship between COVID-19 and the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system, the pathophysiological mechanisms of their mutual influence. The analysis of the latest literature data on the safety of taking angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers is presented. The causes and pathophysiological mechanisms of the development of acute myocardial damage in COVID-19 are discussed. The issue of organizing rehabilitation assistance for patients who have undergone COVID-19 is being considered. The main components and features of the COVID-19 rehabilitation program are presented.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, arterial hypertension, acute myocardial injury, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688–699 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease-2019), которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире [1]. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, в т. ч. из-за поражения сердечно-сосудистой системы (ССС).

Эпидемиологические аспекты

Примерно у 50 % больных, инфицированных SARS-CoV-2, выявляется мультиморбидность, частота ко-

торой увеличивается до 72 % при тяжелом течении COVID-19 [2, 3]. У больных COVID-19 часто регистрируются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и такие кардиоваскулярные факторы риска, как ожирение и сахарный диабет (СД).

По данным ретроспективного анализа данных ($n = 1\,590$), полученных в 575 госпиталях Китая, у 25 % больных COVID-19 выявлены сопутствующие заболевания [4]. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 16,9 % больных, другие ССЗ – у 53,7 % и СД – у 8,2 %. В итальянской когорте больных COVID-19 ($n = 22\,512$, из них умерли 355) сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) была у 30 %, фибрилляция предсердий – у 24,5 %, перенесенный инсульт – у 9,6 % и СД – у 35,5 % [5]. Анализ базы данных 5 700 больных COVID-19, помещенных

в 12 госпиталей Нью-Йорка, показал наличие АГ у 56,6 %, ИБС — у 11,1 %, ожирения — у 41,7 % и СД — у 33,8 % [6].

Ретроспективный анализ клинико-демографических показателей 1 007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары (в отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ) Российской Федерации с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), обнаружил ССЗ у 61,4 % [7]. Часто встречались АГ (у 56,3 % больных) и ИБС (у 16,3 %); реже — перенесенный инсульт (у 7,1 %) и фибрилляция предсердий (у 9,3 %). Страдали ожирением 26,1 % и СД 2-го типа — 25 % больных. Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая 80 % в группе старше 60 лет.

Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы COVID-19

Больные с сопутствующими ССЗ и / или традиционными кардиоваскулярными факторами риска (пожилой возраст, мужской пол, АГ, СД, ожирение) относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью [8, 9]. Метаанализ 6 исследований ($n = 1\,558$) установил независимые предикторы тяжелого течения COVID-19 (с развитием ОРДС) [9]. Это следующие сопутствующие заболевания: АГ (отношение шансов (ОШ) — 2,29, $p < 0,001$), другие ССЗ (ОШ — 2,93; $p < 0,001$), цереброваскулярная болезнь (ОШ — 3,89; $p = 0,002$), СД (ОШ — 2,47; $p < 0,001$) и хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ — 5,97; $p < 0,001$). При наличии ИБС вероятность развития тяжелых форм COVID-19 увеличивалась в 2,5 раза [10].

В исследовании *S. Tai et al.* изучалось влияние ССЗ на риск появления тяжелых форм COVID-19 у больных ($n = 332$, средний возраст — 51 год) со средне-тяжелым течением инфекции [11]. Сравнение 2 групп: «с ССЗ» ($n = 48$, 14,5 %) и «без ССЗ» ($n = 284$, 85,5 %) показало, что больные «с ССЗ» были старше (средний возраст 56 лет vs 50 лет; $p = 0,007$), чаще жаловались на слабость (28,3 % vs 11,1 %; $p = 0,002$), дискомфорт за грудиной (40,0 % vs 6,0 %; $p < 0,001$) и миалгию (13,0 % vs 2,6 %; $p = 0,001$), чаще страдали СД (8,3 % vs 2,5 %; $p < 0,05$) и заболеваниями легких (8,3 % vs 1,1 %; $p < 0,05$), а также чаще госпитализировались в ОРИТ (47,9 % vs 12,4 %; $p < 0,001$). В интенсивной помощи особенно нуждались пациенты с АГ (44,7 % vs 13,9 %; $p < 0,001$) и ИБС (90,9 % vs 15,0 %; $p < 0,001$) по сравнению с лицами, имеющими другие ССЗ. По данным многофакторного анализа определено, что сопутствующие ССЗ — независимый фактор развития тяжелых форм COVID-19 (ОШ — 2,652, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,019–6,899) [11].

Вирусная инфекция может дестабилизировать состояние ССС, что значимо повышает риск летальности при сопутствующих ССЗ. В исследовании [12] показано, что риск смерти при ССЗ увеличивался в 2,4 раза ($p = 0,019$). Анализ 44 672 случаев с под-

твержденным диагнозом COVID-19 из *Chinese Center for Disease Control and Prevention* констатировал высокую летальность у больных с ССЗ (10,5 %), АГ (6,0 %) и СД (7,3 %), тогда как общий показатель летальности составил 2,3 % [13].

Согласно многофакторному анализу 1 590 больных, госпитализированных с COVID-19, предикторами летальных исходов были: возраст — 75 лет и старше (ОШ — 7,86; 95%-ный ДИ — 2,44–25,35) и от 65 до 74 лет (ОШ — 3,43; 95%-ный ДИ — 1,24–9,50), ИБС (ОШ — 4,28; 95%-ный ДИ — 1,14–16,13), цереброваскулярные заболевания (ОШ — 3,1; 95%-ный ДИ — 1,07–8,94), диспноэ (ОШ — 3,96; 95%-ный ДИ — 1,42–11,00), уровень прокальцитонина $> 0,5$ нг / мл (ОШ — 8,72; 95%-ный ДИ — 3,42–22,28) и активность аспаратамиотрансферазы > 40 ед. / л (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,10–6,73) [14].

Итак, при сопутствующих ССЗ часто развиваются тяжелые формы COVID-19, требующие госпитализации больного в ОРИТ и ухудшающие его прогноз. В связи с этим у всех пациентов, в т. ч. со средне-тяжелым и даже легким течением COVID-19, необходимо оценивать состояние ССС исходно и контролировать его в дальнейшем.

COVID-19, артериальная гипертензия и ренин-ангиотензин-альдостероновая система

По результатам разных исследований АГ выявляется у 15–40 % больных COVID-19 [15, 16]. В настоящее время можно говорить о преобладании АГ у больных с тяжелыми формами COVID-19. Так, в исследовании *W.J. Guan et al.* этот показатель составил 23,7 % vs 13,4 % — у пациентов с относительно легким течением болезни [17]. Сообщается, что больные с АГ в 2,6 раза чаще умирают при COVID-19 [10]. Вероятные механизмы взаимосвязи АГ с худшим исходом при COVID-19 соотносят с ролью ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [18].

АПФ2 — важное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вовлекаемой в патогенез АГ и других ССЗ. Известно, что АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который экспрессируется в легких (высокий уровень экспрессии АПФ2 на поверхности альвеолярных клеток II типа), сердце, почках, сосудистом эндотелии, печени, яичках и кишечнике [19]. АПФ2 может присутствовать и в свободной форме (в крови).

Физиологическая роль АПФ2 первично связана с расщеплением ангиотензина (АТ) I до неактивного пептида АТ1–9, превращающегося в дальнейшем в АТ1–7 с помощью АПФ или других пептидаз, и с деградацией АТII в АТ1–7, связывающегося с Mas-рецепторами (рис. 1). АТ1–7 обеспечивает вазо- и кардиопротекцию, антипролиферативный, противовоспалительный и натрийуретический эффекты. АПФ2; расщепляя АТII, ослабляет негативные эффекты последнего (вазоконстрикцию, цитокиноподобную активность, задержку натрия и развитие фиброза).

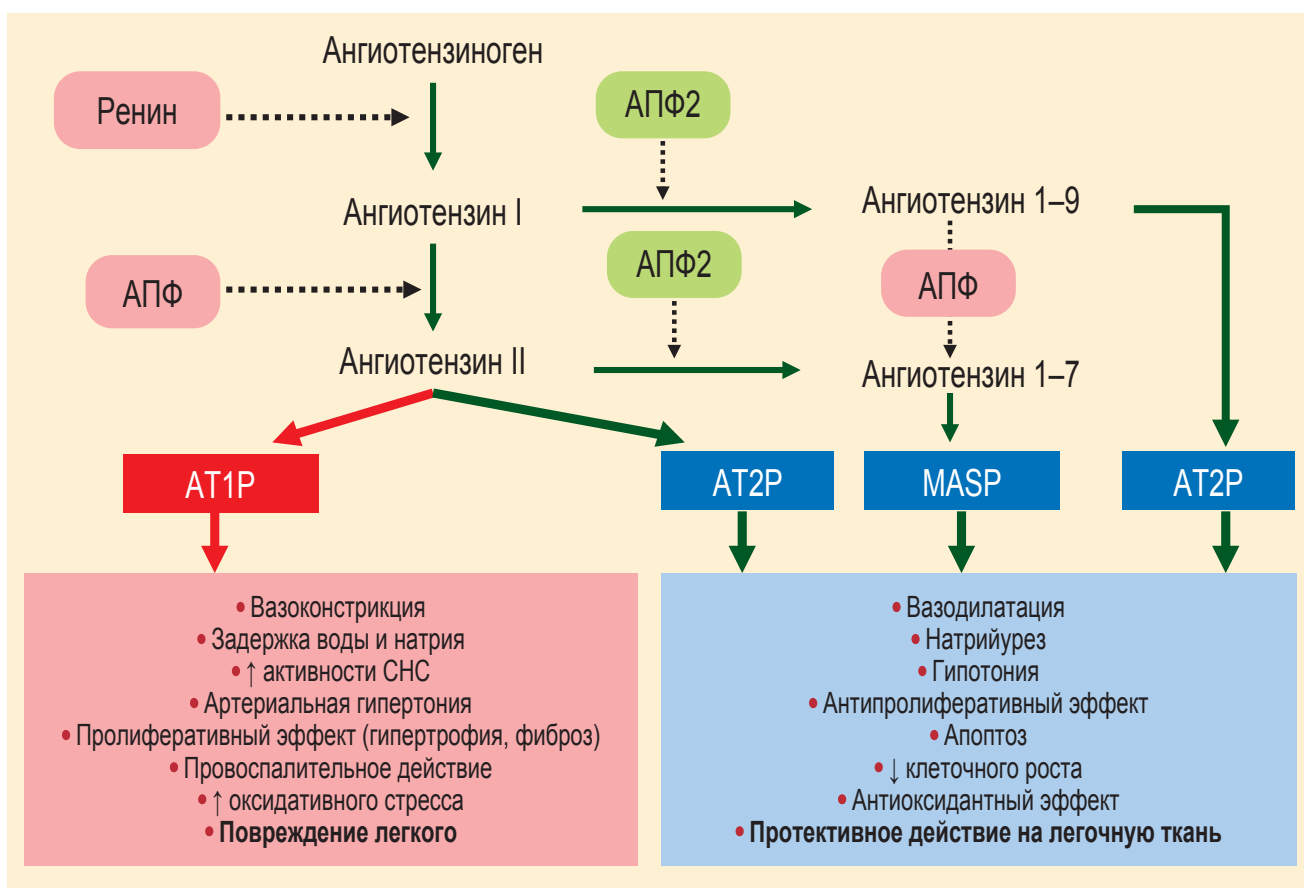


Рис. 1. Роль ангиотензинпревращающего фермента-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе
Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТР – ангиотензиновые рецепторы, ↓ – снижение; ↑ – повышение.
Figure 1. The role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the rennin-angiotensin-aldosterone system
Note: ↓ – decrease; ↑ – increase.

Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами к АПФ2 на поверхности клеток-мишеней посредством гликопротеина (пепломера), известного как шиповидный S-белок (*spike protein*) [20]. S-белок короны вируса SARS-CoV-2 по структуре имитирует АПФ2. Далее вирус и трансмембранный домен АПФ2 проникают внутрь клетки путем эндоцитоза. Вирус SARS-CoV-2 вызывает дисбаланс в системе АПФ2, сопровождающийся снижением уровня АТ1–7 на фоне роста количества АТII и активации пути АПФ–АТII–АТ₁-рецептор. В результате первоначально вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 острое повреждение легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться.

Другой предполагаемый механизм ассоциации АГ с тяжелым течением COVID-19 связан со взаимопотенцирующим иммунным ответом [16]. Плохой контроль над уровнем артериального давления (АД) содействует чрезмерной активации иммунной системы, поддерживающей состояние хронического воспаления в сосудистой стенке и тканях почек. В исследовании с «менделевской рандомизацией» у больных с АГ была обнаружена связь уровня АД с количеством циркулирующих лимфоцитов и моноцитов [21]. В экспериментальных, проспективных и интервенционных исследованиях было выявлено взаимодействие некоторых цитокинов с системами (РААС, симпатической нервной системой), регулирующими

АД, и развитием АГ. Например, интерлейкин-6, рассматриваемый в качестве предиктора неблагоприятных исходов при COVID-19, – один из ключевых цитокинов в инициации иммунновоспалительного ответа при АГ [18]. В другом исследовании на моделях животных определена связь АГ с циркулирующими иммуносенесцентными CD8⁺ Т-клетками [22]. В условиях SARS-CoV-2-инфекции чрезмерно высокий уровень циркулирующих CD8⁺-цитотоксичных Т-клеток содействует гиперпродукции провоспалительных цитокинов [18].

Можно полагать, что ингибиторы РААС, обеспечивая лучший контроль АД, частично помогут сдерживать дисбаланс иммунной системы при АГ [16]. У больных с АГ в период вирусной инфекции необходимо контролировать уровни АД и мониторировать сердечно-сосудистый риск.

COVID-19 и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Основное действие ингибиторов АПФ (иАПФ) связано со снижением образования АТII, а блокаторов рецепторов к АТII (БРА) – с подавлением взаимодействия АТII с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (АТ₁-рецепторы). АПФ2 не является целью действия блокаторов РААС, хотя в эксперименте

на животных показано, что прием ингибиторов РААС может повышать экспрессию АПФ2 на поверхности клеток [23, 24]. В этой связи возникла гипотеза: применение ингибиторов РААС будет содействовать интернализации вируса SARS-CoV-2 в клетки легких, сердца и т. д., а значит, увеличивать риск инфицирования и тяжесть COVID-19 [25]. Это вызвало бурную дискуссию.

В отличие от экспериментальных исследований, у больных COVID-19 не получено убедительных доказательств повышения экспрессии АПФ2 на поверхности клеток-мишеней, а следовательно, и вирусной нагрузки при приеме иАПФ / БРА [26]. Очевидно, повышение активности АПФ2 на терапии ингибиторами РААС автоматически не означает увеличения восприимчивости больного к инфекции [18, 27]. Для входа внутрь клетки-хозяина вирус SARS-CoV-2 использует и другие рецепторы, например трансмембранный гликопротеин CD147, трансмембранную сериновую протеазу типа 2 (*transmembrane protease serine 2* – TMPRSS2), выступающую в роли кофактора активации S-белка для эффективной клеточной инвазии вируса [28]. После интернализации вируса внутрь клетки и высвобождения вирусной РНК в цитоплазму клетки экспрессия АПФ2 на поверхности клетки (в т. ч. и альвеолярной клетки) снижается. Потеря функционального АПФ2 (следовательно, и снижение образования АТ1–7) на фоне избыточного накопления АТII содействует повреждению легких [29]. В исследованиях обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем АТII в крови, вирусной нагрузкой и тяжестью поражения легких [30]. Протективное действие АПФ2 при остром повреждении легких и миокарда ранее было подтверждено на моделях животных [31].

Можно полагать, что повышение экспрессии АПФ2 в сочетании с подавлением провоспалительной активности АТII и активацией сигнального пути «АПФ2 / АТ1–7 – Mas-рецептор» на фоне приема ингибиторов РААС, напротив, будет играть защитную роль при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [32].

В работе *J.Li et al.* показано, что у больных, госпитализированных с COVID-19 в Китае ($n = 1\,178$), отсутствовала связь приема иАПФ / БРА с тяжелым течением инфекции и высокой летальностью [33]. В исследовании *G.Mancia et al.* при анализе «случай–контроль» на итальянской когорте больных COVID-19 ($n = 6\,272$, средний возраст – 68 ± 13 лет) не было выявлено отрицательного влияния иАПФ / БРА на риск осложнений, в т. ч. при тяжелых формах [34].

Появились первые доказательства снижения госпитальной летальности на фоне приема ингибиторов РААС у больных COVID-19 [35, 36]. По данным ретроспективного анализа [36], 29,5 % из 2 877 госпитализированных с COVID-19 пациентов с АГ по сравнению с таковыми без АГ чаще умирали (4,0 vs 1,1 %; ОШ – 2,12, 95%-ный ДИ – 1,17–3,82; $p = 0,013$) и нуждались в инвазивной вентиляции легких (4,6 % vs 1,3 %; $p < 0,001$). Госпитальная летальность при АГ в отсутствие антигипертензивной терапии

была в 2,17 раза выше, чем при проведении таковой (95%-ный ДИ – 1,03–4,57; $p = 0,041$). Не выявлено различий в показателях госпитальной летальности на фоне приема ингибиторов РААС и других препаратов (β -блокаторов, антагонистов кальция и диуретических препаратов).

На современном этапе позиция международных сообществ однозначна: отмена приема ингибиторов АПФ или БРА больными с COVID-19 может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных с АГ, хронической сердечной недостаточностью (СН) и / или перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [37, 38]. Дальнейшие научные исследования позволят уточнить некоторые механизмы активации и ингибирования РААС на фоне COVID-19.

Кардиологические проявления COVID-19

Сегодня имеются доказательства негативного влияния COVID-19 на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo* [12]. *N.S.Hendren et al.* предложено для обозначения кардиологических проявлений COVID-19 ввести новое понятие: **острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром** (*acute COVID-19 cardiovascular syndrome*, ACovCS), описывающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений коронавирусной инфекции [39]. Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром представлен аритмиями (фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков), острым миокардиальным повреждением, фульминантным миокардитом (что значимо для развития СН), выпотным перикардитом, тампонадой сердца, артериальными и венозными тромботическими нарушениями в виде острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза глубоких вен (см. таблицу). У большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии.

Кардиальные проявления могут быть первичным феноменом при COVID-19 (по мнению ряда исследователей, это «сердечный фенотип» заболевания), но они также могут быть вторичными по отношению к легочному повреждению (смешанный легочно-сердечный фенотип) [41]. Важно отметить, что симптомы ССЗ встречаются в любой период госпитализации пациента, но, как правило, их риск возрастает с 15-го дня от начала лихорадки (или появления других симптомов вирусной инфекции). Развитие сердечно-сосудистых осложнений нередко развивается после стабилизации и / или улучшения респираторного статуса больного [41].

Нет четких объяснений вариабельности кардиологических проявлений COVID-19 и неизвестно, почему у части больных поражается ССС. Возможные механизмы SARS-CoV-2-индуцированного повреждения миокарда соотносят с повышенной экспрессией АПФ2 в сердце и сосудистом эндотелии (рис. 2) [20]. Обсуждаются разные патофизиологические ме-

Таблица
Кардиальные проявления COVID-19 (острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром) и возможные механизмы развития (адапт. из [39, 40])

Table
Cardiac manifestations in COVID-19 (acute COVID-19 cardiovascular syndrome) and possible mechanisms (ad. [39, 40])

Патология	Проявления	Механизмы / Комментарии
Острое миокардиальное повреждение (без внутрикоронарного тромба)	Повышение сердечного тропонина I, в т. ч. с дополнительными клиническими симптомами и инструментальными данными	Механизмы:
		<ul style="list-style-type: none"> • прямое вирусное повреждение миокарда • системный воспалительный процесс • дисбаланс потребности миокарда в кислороде и его доставки
		Имеет прогностическое значение
Острый коронарный синдром (ИМпST и ИМбпST)	Загрудинная боль, повышение уровня тропонина, характерные изменения на ЭКГ	Механизмы:
		<ul style="list-style-type: none"> • разрыв (надрыв) атероматозной бляшки (в т. ч. из-за воспаления) • интракоронарный тромбоз; интрамуральная гематома в поврежденной атероме • обострение предшествующей ИБС
Сердечная недостаточность	Систолическая дисфункция левого желудочка <i>de novo</i> , миокардит или перикардит, цитокин- / стресс-индуцированная кардиомиопатия	Механизмы:
		<ul style="list-style-type: none"> • гипоксемия, дегидратация, гипоперфузия • патологический ответ на «цитокиновый шторм» • прямое действие вируса
		Любые причины миокардиальной дисфункции, приводящие к острой СН
		Декомпенсация хронической СН вследствие повышения метаболической потребности
Аритмия	Суправентрикулярная аритмия, желудочковая тахикардия или нарушение проводимости	Механизмы:
		<ul style="list-style-type: none"> • гипоксия • гипокалиемия • нарушение метаболизма
		активация симпатической нервной системы и повышение катехоламинов в крови

Примечание: ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; СН – сердечная недостаточность.

Механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [8, 39]:

- прямое повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на перициты (на их поверхности высокий уровень экспрессии АПФ2), кардиомиоциты и фибробласты [42];
- опосредованное влияние вируса SARS-CoV-2 на миокард в условиях «цитокинового шторма» (выброса избыточного количества воспалительных медиаторов и цитокинов / хемокинов) [42, 43];
- прямое повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на сосудистый эндотелий, приводящее к его дисфункции [44, 45];
- гиперкоагуляция вследствие эндотелиальной дисфункции, повышения активности тромбоцитов и фактора Виллебранда, увеличения выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа и снижения продукции тканевого активатора плазминогена, вызывающего фибринолиз, в результате чего нарушается кровоток и формируются микро- и макротромбозы [44];

- выраженная гипоксемия, приводящая к усилению анаэробных процессов, внутриклеточному ацидозу и оксидативному стрессу (обсуждается прямое воздействие вируса на гемоглобин, ведущее к уменьшению кислородной емкости крови) [44];
 - дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне вирус-индуцированного воспаления, гипоксии, оксидативного стресса, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции, что вызывает острое повреждение миокарда, нестабильность атеромы и ее разрыв с тромбозом коронарной артерии [16];
 - активация симпатической системы со стресс-индуцированным выбросом в кровь катехоламинов, ведущая к вазоспазму, гипоперфузии / ишемии миокарда и жизнеугрожающим аритмиям [46];
 - электролитный дисбаланс (при тяжелом течении COVID-19), содействующий развитию тахикардии; причина частого развития гипокалиемии – взаимодействие SARS-CoV-2 с ПААС [44].
- Однако точный механизм развития острого повреждения миокарда при COVID-19 требует уточне-

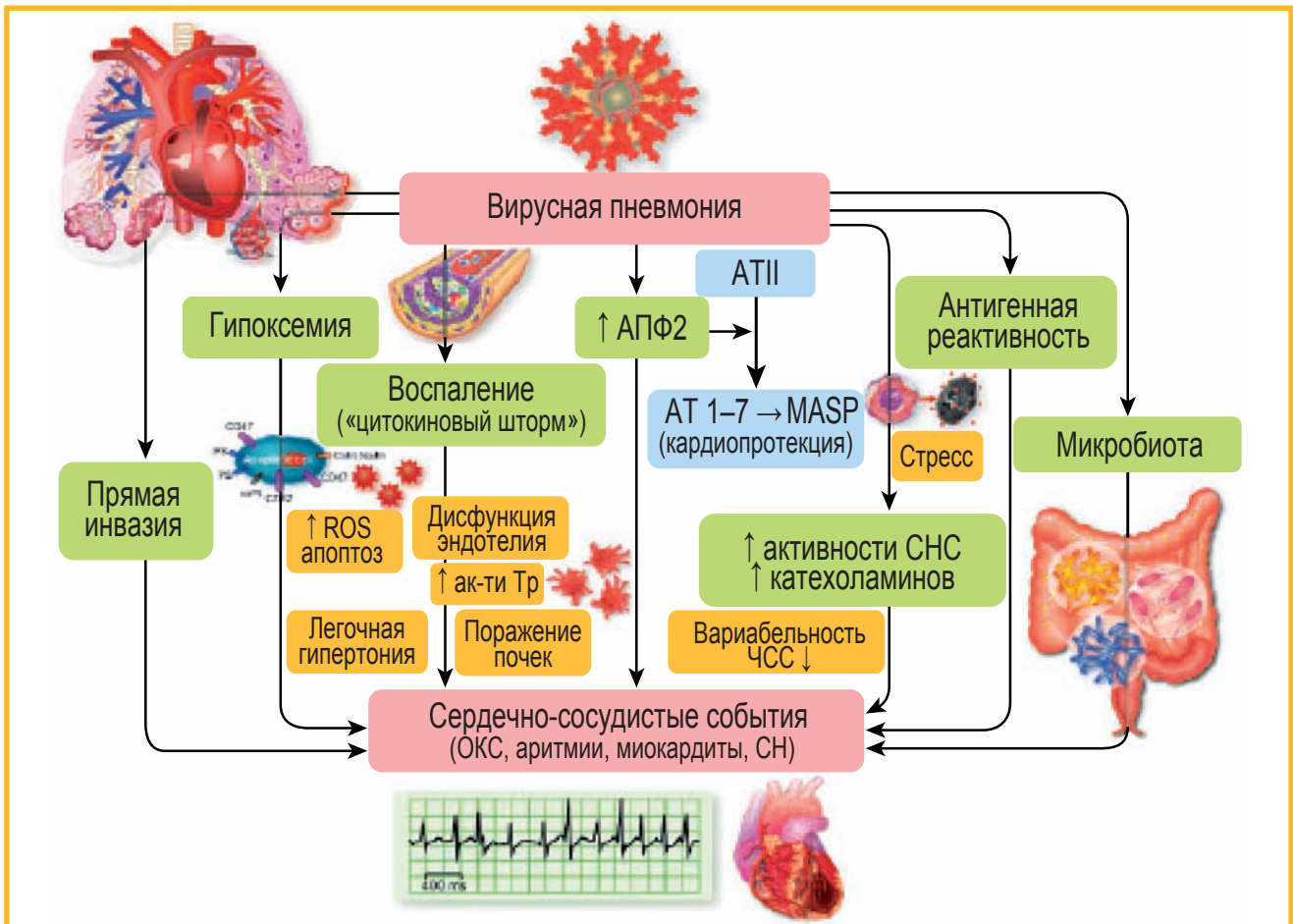


Рис. 2. Возможные механизмы воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему (адапт. из [20])

Примечание: АТI – ангиотензин; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; Тр – тромбоциты; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность; СНС – симпатическая нервная система; ЧСС – частота сердечных сокращений; MAS – Mas-рецепторы; ROS – свободные радикалы кислорода; ↓ – снижение; ↑ – повышение.

Figure 2. Possible mechanisms for the effect COVID-19 disease on the cardiovascular system (ad. [20])

Note: ↓ – decrease; ↑ – increase.

ния. Итак, COVID-19 может провоцировать острое поражение миокарда, ухудшающее прогноз жизни больного. Большое значение имеет своевременная диагностика острого миокардиального повреждения в момент госпитализации больного и в период его пребывания в стационаре. Ранее по данным аутопсии установлено, что кардиотропные вирусы, подобные SARS-CoV-1, могут сохраняться в тканях миокарда в течение нескольких недель и даже месяцев [47]. На основании сведений о предыдущей инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-1, у больных, перенесших COVID-19, в будущем можно ожидать рост сердечно-сосудистых осложнений.

COVID-19 и миокардиальное / кардиальное повреждение. Острое миокардиальное повреждение при COVID-19 может быть связано с процессом неинфекционного генеза (миокардит, цитокин- или стресс-индуцированная кардиомиопатия и т. д.) или с миокардиальной ишемией вследствие атеротромбоза коронарных артерий [40].

Острое миокардиальное повреждение проявляется повышением специфических сердечных биомаркеров, характерными патологическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) или при

инструментальном обследовании. Тропонины T и I – известные факторы риска неблагоприятных исходов при острой сердечно-сосудистой патологии. Уровень высокочувствительного сердечного тропонина I, превышающий 99-й перцентиль верхней референсной границы, отражает острое миокардиальное повреждение при COVID-19 [8, 40].

В серии наблюдений за больными COVID-19 в Китае острое поражение миокарда встречалось в 10–30 % [2, 10, 48]. Острое повреждение миокарда в 20–40 % случаев манифестируется как сердечная боль в грудной клетке (в виде ишемии миокарда), нарастание СН (в т. ч. по причине развития миокардита), аритмия, или сердечная смерть [16, 49]. Повышение маркеров повреждения миокарда при COVID-19 – предиктор тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода [2]. По данным метаанализа 6 исследований ($n = 1\,527$) установлена высокая вероятность тяжелого течения COVID-19 (с развитием ОРДС) при остром миокардиальном повреждении (ОШ – 13,48, 95%-ный ДИ – 3,60–50,47; $p = 0,0001$) [50].

По данным исследования *T. Guo et al.*, у 35 % из 187 больных, госпитализированных с COVID-19, выяв-

лены сопутствующие ССЗ (АГ, ИБС или кардиомиопатия), при этом после контакта с вирусом у 28 % установлено острое повреждение миокарда (тропонин Т > 99-го перцентиля верхней границы) [51]. Госпитальная летальность (самая высокая в этой группе) составляла при нормальном уровне тропонина Т у больных без ССЗ 7,62 %, при сопутствующих ССЗ – 13,33 %, а при повышенном уровне тропонина Т – 37,50 и 69,44 % соответственно.

По данным исследования *S. Shi et al.*, острое поражение миокарда выявлено у 671 умершего (в 75,8 % vs 9,7 % случаев – у выживших после COVID-19; $p < 0,001$) [52]. При уровне тропонина I > 0,026 нг / мл (определенном как отрезная точка) риск госпитальной летальности возрастал в 4,56 раза (95%-ный ДИ – 1,28–16,28; $p = 0,019$). По данным многофакторного анализа, риск развития острого миокардиального повреждения при COVID-19 увеличивался на каждые 10 лет повышения возраста в 1,64 раза (95%-ный ДИ – 1,28–2,10; $p < 0,001$), при сопутствующей АГ – в 3,3 раза (95%-ный ДИ – 1,77–6,14; $p < 0,001$), при хронической ИБС – в 2,92 раза (95%-ный ДИ – 1,32–6,48; $p = 0,008$), хронической обструктивной болезни легких – в 4,01 раза (95%-ный ДИ – 1,28–12,61; $p = 0,018$).

В ряде исследований у больных COVID-19 при остром миокардиальном повреждении определялись высокие уровни D-димера, N-терминального про-B-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP), C-реактивного белка и интерлейкина-6 [42, 48, 51, 52]. Это подтверждает связь острого повреждения миокарда при COVID-19 с выраженным воспалением и кардиальной дисфункцией.

COVID-19 и сердечная недостаточность. Вирусная инфекция может провоцировать декомпенсацию хронической СН при наличии ССЗ с последующим развитием шокового состояния. Частота СН у умерших от COVID-19 составляла 52 %, а среди выживших – 12 % ($p < 0,0001$) [10], частота новых случаев СН у госпитализированных с COVID-19 составила в среднем 23 % [10].

Острая СН на фоне вирусной инфекции, очевидно, является следствием предшествующей систолической дисфункции, ОРДС и сердечно-сосудистой патологии *de novo* (острой ишемии миокарда, ИМ, тахикардий, миокардитов или кардиомиопатий). В США при первом описании больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, указывалось на развитие кардиомиопатии в 33 % случаев [49]. В исследовании *E. Argulian et al.* обнаружено, что дилатация правого желудочка, выявленная при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ), связана с высоким риском госпитальной смерти больных COVID-19 [53]. Развивающаяся при COVID-19 легочная гипертензия из-за повреждения легких и гипоксии или вследствие тромбоэмболии легочных артерий увеличивает нагрузку на правый желудочек, приводя к повреждению кардиомиоцитов.

У больных COVID-19 при декомпенсации хронической СН важно ежедневно контролировать диурез, соблюдать рациональный питьевой режим, продол-

жать прием плановой базовой терапии, включая иАПФ или БРА [8].

COVID-19 и миокардиты. Встречаемость миокардита при COVID-19 находится в пределах 8–12 % [16]. В условиях высокой вирусной нагрузки описаны случаи развития фульминантного миокардита (примерно у 7 % пациентов) [54]. Миокардиты могут манифестировать жалобами больных на умеренно выраженный дискомфорт в грудной клетке и сердцебиение, а клинически проявляются систолической дисфункцией сердца, нарушениями проводимости и тахикардиями [16]. Клинически миокардит фиксируют через 2 нед. после появления симптомов коронавирусной инфекции.

COVID-19, острый и хронический коронарный синдром. COVID-19 может быть триггером нестабильности атероматозной бляшки с последующим развитием ИМ [39, 51], при этом значимо повышается риск смерти инфицированных больных. Смертность от острого ИМ составляет 40 % общей смертности при COVID-19 [2].

У больных COVID-19-ассоциированной пневмонией может развиваться острый ИМ 1-го типа (вследствие коронарного атеротромбоза на фоне разрыва / надрыва атеромы, окклюзии эпикардиальных коронарных артерий), но чаще – острый ИМ 2-го типа (по причине дисбаланса между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, метаболического стресса) [39, 40]. Острое повреждение миокарда, которое интерпретируется как острый ИМ 2-го типа, установлен у 7–30 % больных COVID-19 [2].

Развитие ОКС при SARS-CoV-2-инфекции патогенетически связывают с выраженным микроваскулярным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, тромботическими нарушениями и гемодинамическими изменениями [39]. Известно, что уровень циркулирующего интерлейкина-6, рассматривающийся в качестве биомаркера высокой летальности при COVID-19, – один из ключевых воспалительных факторов атеротромбоза [16]. Содействовать развитию ОКС может неадекватный контроль сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска. Для подтверждения диагноза ОКС на фоне COVID-19 требуется тщательное обследование [8].

У пациентов с хронической ИБС присоединение SARS-CoV-2-инфекции утяжеляет течение болезни вследствие дестабилизации имеющейся атеромы и высокого риска ее разрыва [8, 39, 51]. У больных COVID-19, ранее перенесших инвазивные или оперативные вмешательства на сосудах сердца, увеличивается риск развития тромбоза стентов и шунтов.

В исследовании *L.N. Fovino et al.* [55] ретроспективно изучалось влияние COVID-19 на клинические исходы (комбинированная конечная точка – госпитальная летальность и потребность в интенсивной терапии) больных ($n = 45$; средний возраст – 65,3 ± 14,6 года) с субклинической коронарной болезнью сердца. С этой целью оценивалось содержание коронарного кальция (КК) по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Комбинированная

конечная точка выявлялась у 75 % больных с выраженным атеросклерозом (содержание КК > 400 ед. Агатстона) vs 20 % пациентов ($p = 0,004$) с минимальными / умеренными признаками атеросклероза (содержание КК ≤ 400 ед. Агатстона), госпитальная летальность составила 50 % vs 8,9 % соответственно ($p = 0,003$). Значение КК > 400 ед. Агатстона явилось маркером худших исходов у госпитализированных больных COVID-19: отношение рисков (ОР) – 7,86 (95%-ный ДИ – 1,16–53,01; $p = 0,034$) в модели с поправкой на возраст и пол, ОР – 10,7 (95%-ный ДИ – 1,19–68,01; $p = 0,035$) в модели, включающей возраст и оксигенацию кислорода.

В условиях пандемии не следует нарушать четкую маршрутизацию и транспортировку больных с подозрением на ОКС. В целом желательно придерживаться общепринятой тактики ведения таких пациентов [8]. В случае тяжелого течения COVID-19 и серьезного поражения легких, требующих наблюдения в условиях ОРИТ и респираторной поддержки, первоначально предпочтительна консервативная стратегия, в т. ч. и при ИМ 1-го типа (если нет возможности выполнить инвазивное вмешательство).

COVID-19 и аритмии. В серии наблюдений за больными ($n = 138$) с COVID-19, проведенных в Китае, аритмии (суправентрикулярные и желудочковые) выявлялись у 16,7 % [2]. При тяжелом течении COVID-19 аритмии регистрировались примерно в 5 раз чаще, чем при нетяжелом. Рецидивы пароксизмальной фибрилляции предсердий фиксировались у 23–33 % пациентов с тяжелым течением COVID-19 (сепсисом или ОРДС), а впервые возникшие пароксизмы – у 10 % [2]. По недавнему сообщению из Италии, из 355 умерших больных (средний возраст – 79,5 года, 30 % – женщины) фибрилляция предсердий в анамнезе отмечена у 24,5 % [56].

Прогноз зависит от вида нарушений сердечного ритма и тяжести течения COVID-19 (более благоприятный прогноз при легком и среднетяжелом течении инфекции) [8]. Сообщается о возможном развитии аритмий у пациентов с COVID-19 вследствие проаритмогенного эффекта лекарственной терапии (об удлинении интервала QT и повышенном риске появления желудочковой тахикардии типа «пируэт») [8]. В связи с этим обязательно проведение стандартной ЭКГ в 12 отведениях и трансторакальной ЭхоКГ, определение уровня калия в биохимическом анализе крови.

Мониторирование ЭКГ следует начинать уже на следующий день после первого приема противовирусных препаратов. При исходном врожденном или приобретенном синдроме удлинённого QT, исходной брадикардии (< 50 уд. / мин) контроль ЭКГ необходим через 4 ч после первого приема противовирусных препаратов. До назначения противовирусной терапии уровень калия в плазме крови не должен быть < 3,5 ммоль / л. У больных с фибрилляцией предсердий следует контролировать ритм сердца, частоту желудочковых сокращений и проводить профилактику тромбоэмболических осложнений посредством назначения антикоагулянтов, учитывая

вероятность взаимодействия пероральных антикоагулянтов с противовирусной терапией.

Аспекты сердечно-легочной реабилитации при COVID-19

Больные, перенесшие COVID-19, особенно в среднетяжелой и тяжелой формах, с осложнениями со стороны ССС, нуждаются в проведении медицинской реабилитации. В настоящее время идет процесс формирования реабилитационных программ для таких больных. В дальнейшем эти программы должны пройти апробацию в рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая, что COVID-19 – это мультисистемное заболевание, при создании реабилитационных программ лучше исходить из синдромно-патогенетического подхода. Это позволит применить максимально необходимое количество реабилитационных методов / технологий для коррекции патологических изменений у конкретного больного.

Целью реабилитации людей, перенесших COVID-19, является восстановление функций внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода работающими тканями / органами, снижение выраженности одышки, поддержание ССС и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, улучшение качества жизни, нормализация психологического статуса, восстановление повседневной активности и возвращение человека к активной жизни.

Ключевые принципы медицинской реабилитации больных COVID-19: этапность, персонализированный подход, раннее начало (по завершении острой фазы COVID-19 и после стабилизации клинического состояния пациента), мультидисциплинарность, непрерывный мониторинг состояния больного на протяжении всего реабилитационного процесса (в первую очередь параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем), комплексный подход к построению программ реабилитации.

При любом реабилитационном вмешательстве следует учитывать тяжесть заболевания, степень кардиореспираторной декомпенсации и поражения других органов (почки, нейрокогнитивный, психиатрический, скелетно-мышечный аппарат), утомляемость, астению; риск тромбоэмболических осложнений, сопутствующие заболевания. У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в период реабилитации важно обращать внимание на нутритивный статус, общую массу тела и мышечную массу. Наиболее перспективными для легочной реабилитации будут 2 первых месяца после острого периода коронавирусной инфекции – «терапевтическое окно» [57]. Больные COVID-19 в период физической реабилитации должны иметь доступ к кислородотерапии (по требованию), особенно те, кто имеет к этому клинические показания или кому ранее предоставлялась респираторная поддержка.

При новой коронавирусной инфекции реабилитация должна начинаться уже в ОРИТ и продолжаться

ся в профильном отделении стационара — это первый этап ранней реабилитации. Этот этап важен для больного, поскольку его реализация позволяет предотвратить или минимизировать осложнения вирусного заболевания и повреждающий эффект иммобилизации, обеспечить профилактику полимионейропатии критических состояний, тугоподвижности суставов и контрактур, тромботических осложнений и, по возможности, восстановить физическое и психическое состояние больного. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 реабилитация на ранних сроках не рекомендуется, она может рассматриваться только по завершении острого периода, стабилизации витальных функций, при положительной динамике изменений в легких при компьютерной томографии или ультразвуковом исследовании [58].

Первоначально следует акцентировать внимание на тренировке мышц наиболее ослабленных и функционально значимых для обеспечения вертикального положения и локомоций пациента. Методы физической реабилитации включают позиционирование больного (лечение «положением», в т. ч. использование прона-позиции), раннюю мобилизацию (пассивные, частично пассивные и активные движения во всех суставах с постепенным расширением двигательной активности), вертикализацию, дыхательные упражнения, нейромышечную электростимуляцию нижних конечностей (для определенной категории больных), динамические физические упражнения низкой интенсивности, малой амплитуды и в медленном темпе (с возможным применением прикроватного велотренажера); резистивные упражнения в щадящем режиме (для уменьшения потери мышечной массы и укрепления скелетной мускулатуры), физические упражнения для тренировки равновесия в случае его нарушения [59].

В ОРИТ длительность 1 занятия лечебной гимнастикой (в пассивном или пассивно-активном режиме) составляет от 5 до 15 мин ≥ 3 раз в день (общая продолжительность ежедневных реабилитационных мероприятий ≥ 30 мин). После перевода в стационарное отделение I этапа реабилитации лечебная гимнастика проводится 2–3 раза в день по 10–15 мин.

Второй этап реабилитации (ранняя стационарная реабилитация в специализированном стационарном отделении медицинской реабилитации) должен быть организован с соблюдением противоэпидемических требований. Они включают: изолирование больных в палатах, отказ от групповых занятий, вовлечение в реабилитационный процесс минимального количества персонала, перевод на дистанционную форму общения с больным членом междисциплинарной команды, применение для обучения видеороликов, брошюр и других технологий телереабилитации [60]. Продолжительность реабилитационных мероприятий на II этапе составляет ≥ 3 ч 5 раз в неделю.

Физическая реабилитация на II этапе предусматривает раннюю активизацию режима двигательной активности, применение разнообразных методов легочной и кардиологической реабилитации:

диафрагмального дыхания, упражнений с тренировкой мышц вдоха (возможно использование инспираторных тренажеров), вибрационно-компрессионной терапии и звуковых упражнений в сочетании с дренажными положениями (по показаниям), общеукрепляющих упражнений, динамических физических упражнений низкой интенсивности (в т. ч. аэробные тренировочные занятия на велотренажере); резистивные нагрузки низкой интенсивности (для формирования силовой выносливости основных групп мышц).

Программа физических тренировок у больных с ССЗ и COVID-19 имеет свои особенности:

- начинается с нагрузок малой интенсивности (интенсивность физического напряжения ≤ 3 баллов по модифицированной 10-балльной шкале Борга или затрудненное дыхание ≤ 3 по шкале Борга);
- темп увеличения нагрузки — постепенный, исходя из расчета экспозиции (длительности), далее за счет повышения интенсивности (при адекватных физиологических реакциях больного на нагрузку);
- строгий контроль состояния во время тренировки;
- при выборе режима силовых нагрузок при COVID-19 желательно ориентироваться на результаты Шкалы оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (MRC, UK Medical Research Council).

Осторожно надо подходить к назначению и выбору режима физических тренировок больным, у которых течение коронавирусной инфекции осложнилось развитием острого миокардита, кардиомиопатии, постинфекционной сердечной недостаточности [61]. В таких ситуациях начинать реабилитационные мероприятия (с учетом противопоказаний) следует только после завершения острого периода болезни, стабилизации клинического состояния, при положительной динамике на КТ, ЭКГ и ЭхоКГ.

Третий этап реабилитации — это поздняя амбулаторная реабилитация (в условиях отделения поликлиники). Физическая реабилитация на данном этапе у больных с ССЗ, перенесших COVID-19, предусматривает продолжение лечебной физкультуры с целью восстановления работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, переход к длительным физическим тренировкам (на велотренажере и / или к степ-нагрузкам). Физические тренировки осуществляются под контролем медперсонала (в т. ч. с применением методов телереабилитации). В дальнейшем больным рекомендуется тренироваться самостоятельно в домашних условиях. В качестве домашней тренировки может быть предложена дозированная ходьба по ровной местности, ходьба по лестнице и т. д. На этом этапе важно обучить больного самоконтролю состояния и безопасности физических тренировок.

Важным аспектом реабилитации больных COVID-19 на всех 3 этапах является обучение их здоровому образу жизни (отказ от вредных привычек, правила антиатеросклеротической диеты и устойчивости к стрессу); разъяснение важности выполнения рекомендации врача, принимать лекарственную те-

рапию и участвовать в программе реабилитации. Психологическая помощь должна оказываться практически всем больным с коронавирусной инфекцией [62]. При необходимости – проводится лечение тревожно-депрессивных расстройств.

При выполнении трехэтапной кардиореабилитации больным с COVID-19, осложненной ОКС (ИМ) или проведением коронарного шунтирования, необходимо ориентироваться на рекомендации Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики [63, 64].

Заключение

Воздействие вируса SARS-CoV-2 и других патогенных факторов, обладающих токсическим, провоспалительным и прокоагулянтным эффектами, может привести к декомпенсации сопутствующих ССЗ и увеличить госпитальную летальность. Новая роль АПФ2 в качестве рецептора для вируса SARS-CoV-2 в определенной степени объясняет патофизиологическую связь между вирусной инфекцией, иммунной системой и ССЗ. Новое коронавирусная инфекция может провоцировать острое поражение миокарда и другие новые кардиологические осложнения. Поскольку ряд лекарственных препаратов, используемых при COVID-19, оказывают кардиотоксическое влияние, необходим постоянный контроль над гемодинамическими параметрами, ЭКГ и ЭхоКГ (по показаниям).

Связь приема блокаторов РААС (иАПФ и БРА) с повышенным риском инфицирования больных и ухудшением течения COVID-19 на современном этапе не подтверждена, поэтому пациенты с ССЗ должны продолжать их прием. Выживших после COVID-19 целесообразно вовлекать в программы медицинской реабилитации для более быстрого и качественного восстановления функций разных систем (в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой), улучшения качества жизни и снижения риска инвалидизации.

Литература / References

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4 [Accessed: March 9, 2020].
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29. / Glybochko P. V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (in Russian).
- ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med*. 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Tai S., Tang J., Yu B. et al. Association between cardiovascular burden and requirement of intensive care among patients with mild COVID-19. *Cardiovasc. Ther*. 2020; 2020: 9059562. DOI: 10.1155/2020/9059562.
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (19): 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Chen R., Liang W., Jiang M. et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guzik T., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res*. 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.

17. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Kreutz R., Algharably E.A., Azizi M. et al. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): 1688–1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097.
19. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (43): 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
20. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
21. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X. et al. White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study. *Circulation.* 2020; 141 (16): 1307–1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
22. Youn J.C., Yu H.T., Lim B.J. et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013; 62 (1): 126–133. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689.
23. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111 (20): 2605–2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
24. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S. et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329.
25. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *Br. Med. J.* 2020; 368: m810. DOI: 10.1136/bmj.m810.
26. Danser A.H.J., Epstein M., Battlle D. Renin–angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin–angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020; 75 (6): 1382–1385. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
27. Nicin L., Abplanalp W.T., Mellentin H. et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1804–1806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa311.
28. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
29. Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005; 11 (8): 87587–87589. DOI: 10.1038/nm1267.
30. Liu Y., Yang Y., Zhang C. 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. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
31. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436 (7047): 112–116. DOI: 10.1038/nature03712.
32. Yang G., Tan Z., Zhou L. et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension: A single center retrospective study. *Hypertension.* 2020; 76 (1): 51–58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
33. 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; 5 (7): 825–830. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
34. Mancía G., Rea F., Ludergnani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2431–2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
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. *Circ. Res.* 2020; 126 (12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
36. Gao C., Cai Y., Zhang K. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (22): 2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
37. ESC European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020, Mar. 13. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
38. American Colledge of Cardiology. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. Available at: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D-14BE8D1213.pdf> [Accessed: March 12, 2020].
39. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020; 141 (23): 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
40. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
41. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. *J. Card. Fail.* 2020; 26 (6): 466–469. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.05.006.
42. Jaffe A.S., Cleland J.G.F., Katus H.A. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (22): 2080–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa447.
43. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
44. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.

45. Smeda M., Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): e118–121. DOI: 10.1093/cvr/cvaa190.
46. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B. et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
47. Cooper L.T.Jr. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
48. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
49. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
50. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; 109 (5): 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
51. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
52. 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; 41 (22): 2070–2079. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
53. Argulian E., Sud K., Vogel B. et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc. Imaging.* [Preprint. Posted 2020, May 15]. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
54. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 45 (3): 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
55. Fovino L.N., Cademartiri F., Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur. Heart J. Cardiovas. Imaging.* 2020; 21 (9): 1055–1056. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa202.
56. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
57. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary rehabilitation post-acute care for Covid-19 (PACER). Available at: https://youtu.be/XjY_7O3Qpd8
58. Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000848.
59. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J. Physiother.* 2020; 66 (2): 73–82. DOI: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.
60. Sheehy L.M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill.* 2020; 6 (2): e19462. DOI: 10.2196/19462.
61. Barker-Davies R.M., O’Sullivan O., Senaratne K.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *J. Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–959. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596.
62. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H. et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16 (10): 1741–1744. DOI: 10.7150/ijbs.45072.
63. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Национальные российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 20 (1): 6–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. [Acute ST elevation myocardial infarction: rehabilitation and secondary prevention: National Russian Guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2015; 20 (1): 6–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52 (in Russian).
64. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосомастика.* 2016; 7 (3–4): 5–71. / Bokeriya L.A., Aronov D.M., Bubnova M.G. et al. [Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention]. *Cardiosomatica.* 2016; 7 (3–4): 5–71 (in Russian).

Поступила 03.08.20

Received: August 03, 2020

Информация об авторах / Author Information

Бубнова Марина Геннадьевна – д. м. н., профессор; руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 790-71-72; e-mail: mbubnova@gnicpm.ru (SPIN-код: 6733-1430, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>)

Marina G. Bubnova – Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of rehabilitation and secondary prevention for Cardiovascular Disease, National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 790-71-72; e-mail: mbubnova@gnicpm.ru (SPIN: 6733-1430; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>)

Аронов Давид Меерович – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 790-71-72; e-mail: aronovdm@mail.ru (SPIN-код: 5094-6509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-9805>)

David M. Aronov – Doctor of Medicine, Professor; Chief Scientific Researcher, National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 790-71-72; e-mail: aronovdm@mail.ru (SPIN: 5094-6509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-9805>)